

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
18. September 2003 (18.09.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/076437 A1

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 403/12. 409/14, 417/12, A61K 31/506, A61P 35/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/01995

(22) Internationales Anmeldedatum:
26. Februar 2003 (26.02.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 12 100.1 11. März 2002 (11.03.2002) DE
102 55 984.8 26. November 2002 (26.11.2002) DE

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstrasse 178, 13353 Berlin (DE).

(72) Erfinder: LÜCKING, Ulrich; Bergstrasse 62, 10115 Berlin (DE). KRÜGER, Martin; Heerstraße 7A, 13446 Berlin (DE). JAUTELAT, Rolf; Driesenerstrasse 1, 10439 Berlin (DE). PRIEN, Olaf; Lützenstrasse 12, 10711 Berlin Berlin (DE). SIEMEISTER, Gerd; Reimerswalder Steig 26, 13503 Berlin (DE). ERNST, Alexander; Ansbacherstrasse 60, 10777 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten *national*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten *regional*: ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CE, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

--- mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.



WO 03/076437 A1

(54) Title: CDK INHIBITING 2-HETEROARYL PYRIMIDINE, THE PRODUCTION THEREOF, AND USE THEREOF AS A MEDICAMENT

(54) Bezeichnung: CDK INHIBITORISCHE 2-HETEROARYL-PYRIMIDINE, DEREN HERSTELLUNG UND VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL

(57) Abstract: The invention relates to 2-heteroaryl pyrimidine derivatives of general formula I or I₁ as inhibitors of cyclin-dependent kinases, the production thereof, and the use thereof as a medicament for treating various diseases.

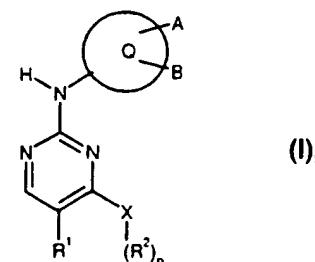
(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Heteroaryl-Pyrimidinderivate der allgemeinen Formel I oder I₁ als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinase, deren Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.

CDK inhibitorische 2-Heteroaryl-Pyrimidine, deren Herstellung und Verwendung als Arzneimittel

- Die vorliegende Erfindung betrifft 2-Heteroaryl-Pyrimidinderivate, deren
- 5 Herstellung sowie deren Verwendung als Medikament zur Behandlung verschiedener Erkrankungen.
- Die CDKs (cyclin-dependent kinase) ist eine Enzymfamilie, die eine wichtige Rolle bei der Regulation des Zellzyklus spielt und somit ein besonders
- 10 interessantes Ziel für die Entwicklung kleiner inhibitorischer Moleküle ist. Selektive Inhibitoren der CDKs können zur Behandlung von Krebs oder anderen Erkrankungen, die Störungen der Zellproliferation zur Ursache haben, verwendet werden.
- 15 Pyrimidine und Analoga sind bereits als Wirkstoffe beschrieben wie beispielsweise die 2-Anilino-Pyrimidine als Fungizide (DE 4029650) oder substituierte Pyrimidinderivate zur Behandlung von neurologischen oder neurodegenerativen Erkrankungen (WO 99/19305). Als CDK-Inhibitoren werden unterschiedlichste Pyrimidinderivate beschrieben, beispielsweise Bis(anilino)-
- 20 pyrimidinderivate (WO 00/12486), 2-Amino-4-substituierte Pyrimidine (WO 01/ 14375), Purine (WO 99/02162), 5-Cyano-Pyrimidine (WO 02/04429), Anilinopyrimidine (WO 00/12486) und 2-Hydroxy-3-N,N-dimethylaminopropoxy-Pyrimidine (WO 00/39101).
- 25 Die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es Verbindungen bereitzustellen, die bessere Eigenschaften als die bereits bekannten Inhibitoren haben. Die hier beschriebenen Substanzen sind besser wirksam, da sie bereits im nanomolaren Bereich inhibieren und so von anderen bereits bekannten CDK-Inhibitoren wie z.B. Olomoucin und Roscovitin zu unterscheiden sind.

Es wurde nun gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I

Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

Q

für die Gruppe



10

D,E,G,L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

15

R^1 für Wasserstoff, Halogen, C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe $-COR^5$, $-OCF_3$, $-S-CF_3$ oder $-SO_2CF_3$ steht,

20

R^2 für Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, C_2-C_{10} -Alkenyl, C_2-C_{10} -Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C_3-C_7 -Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C_1-C_6 -Alkoxy, C_1-C_6 -Alkylthio, Amino, Cyano, C_1-C_6 -Alkyl, C_2-C_6 -Alkenyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkoxy- C_1-C_6 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl-, $-NHC_1-C_6$ -Alkyl, $-NHC_3-C_7$ -Cycloalkyl, $-N(C_1-C_6$ -Alkyl) $_2$, $-SO(C_1-C_6$ -Alkyl), $-SO_2(C_1-C_6$ -Alkyl), C_1-C_6 -Alkanoyl, $-CONR^3R^4$, $-COR^5$, C_1-C_6 -AlkylOAc, Phenyl

oder mit der Gruppe -R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, der Ring des C₃-C₇-

Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann.

10 können, und das Phenyl, Aryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,

15 X für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-

20 enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann.

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff

Hydroxy-, Halogen oder für die Gruppe $-SB^7$

-S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷

-CB⁷(OH)-B⁷ C₁₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder

stehen

oder

A und B gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder

gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und
 der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
 5 Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino,
 Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl,
 C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-
 Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-
 Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc,
 10 Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann,
 wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder
 mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
 Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der
 Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,
 15 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,
 Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder für gegebenenfalls ein-
 oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
 C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, der
 Gruppe R⁶ oder -N(C₁-C₆-Alkyl) R⁶ substituiertes C₁-
 20 C₆-Alkyl stehen,
 oder
 R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der
 25 gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
 Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen
 sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O
 Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
 gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
 steht,
 30 R⁵ für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio
 oder C₁-C₆-Alkoxy steht,
 R⁶ für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich
 oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl,

C₁-C₆-Alkoxy oder -SO₂NR³R⁴ substituierten
Benzylthio, Phenoxy oder C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring
steht, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R²
angegebene Bedeutung hat.

5 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl,
10 C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring
15 die unter R² angegebene Bedeutung hat, oder für die
20 Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für gegebenenfalls ein-
25 oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
30 C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl,
35 welches selbst, gegebenenfalls ein- oder mehrfach
40 gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-
45 Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-
50 Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-
55 Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₇-
60 Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst
65 gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder
70 verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder
75 C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy
80 substituiert sein kann, und

20 substituiert sein kann, und
n für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für
Halogen, und
bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und
Salze, die bekannten Nachteile überwinden.

Unter Alkyl ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek. Butyl, tert. Butyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl oder Decyl zu verstehen.

30 Unter Alkoxy ist jeweils ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest, wie beispielsweise Methyloxy, Ethyloxy, Propyloxy, Isopropyloxy, Butyloxy, Isobutyloxy, sek. Butyloxy, Pentyloxy, Isopentyloxy, Hexyloxy, Heptyloxy, Octyloxy, Nonyloxy, Decyloxy, Undecyloxy oder Dodecyloxy zu verstehen.

Unter Cycloalkyl ist jeweils Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl zu verstehen.

- 5 Unter den Ringsystemen, bei denen gegebenenfalls ein- oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, sind zum Beispiel Cycloalkenyle wie Cyclopropenyl, Cyclobutenyl, Cyclopentenyl, Cyclohexenyl, Cycloheptenyl zu verstehen, wobei die Anknüpfung sowohl an der Doppelbindung wie auch an den Einfachbindungen erfolgen kann.

10

Unter Halogen ist jeweils Fluor, Chlor, Brom oder Jod zu verstehen.

- Die Alkenyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Vinyl, Propen-1-yl, Propen-2-yl,
- 15 But-1-en-1-yl, But-1-en-2-yl, But-2-en-1-yl, But-2-en-2-yl, 2-Methyl-prop-2-en-1-yl, 2-Methyl-prop-1-en-1-yl, But-1-en-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-en-1-yl, Allyl.

- Die Alkinyl-Substituenten sind jeweils geradkettig oder verzweigt, wobei beispielsweise folgenden Reste gemeint sind: Propargyl, Propin-1-yl, Propin-2-yl, But-1-in-1-yl, But-1-in-2-yl, But-2-in-1-yl, But-2-in-2-yl, 2-Methyl-prop-2-in-1-yl, 2-Methyl-prop-1-in-1-yl, But-1-in-3-yl, Ethinyl, Prop-1-in-1-yl, But-1-in-1-yl, But-2-in-1-yl, But-3-in-1-yl.

- 25 Unter Aryl ist ein Arylrest mit jeweils 6 - 12 Kohlenstoffatomen, wie beispielsweise Naphthyl, Biphenyl und insbesondere Phenyl zu verstehen.

- Unter Heteroaryl ist ein Heteroarylrest zu verstehen, der jeweils auch benzokondensiert sein kann. Beispielsweise seien als 5-Ringheteroaromaten genannt: Thiophen, Furan, Oxazol, Thiazol, Imidazol, Pyrazol, Triazol, Thia-4H-Pyrazol und Benzoderivate davon und als 6-Ring-Heteroaromaten Pyridin, Pyrimidin, Triazin, Chinolin, Isochinolin und Benzoderivate.

Ist eine saure Funktion enthalten, sind als Salze die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Basen geeignet, wie beispielsweise die gut löslichen Alkali- und Erdalkalisalze sowie N-Methyl-glukamin, Dimethyl-glukamin, Ethyl-glukamin, Lysin, 1,6-Hexadiamin, Ethanolamin, Glukosamin.

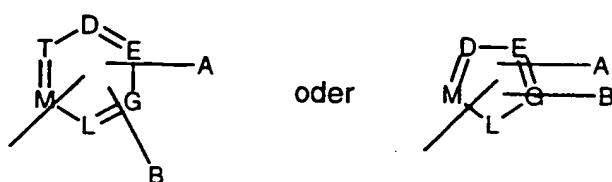
- 5 Sarkosin, Serinol, Tris-hydroxy-methyl-amino-methan, Aminopropandiol, Sovak-
Base, 1-Amino-2,3,4-butanetriol.

Ist eine basische Funktion enthalten, sind die physiologisch verträglichen Salze organischer und anorganischer Säuren geeignet wie Salzsäure, Schwefelsäure

- ## 10 Phosphorsäure, Zitronensäure, Weinsäure u.a.

Besonders wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q für die Gruppe



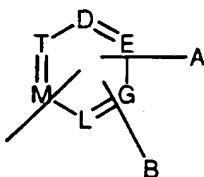
- | | |
|-------------------|---|
| 15 | D, E, G, |
| L, M und T | jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss, |
| 20 R ¹ | für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteraryl oder für die Gruppe -COR ⁵ , -OCF ₃ , -S-CF ₃ oder -SO ₂ CF ₃ steht, |
| R ² | für Wasserstoff, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, - |
| 25 | |

		NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkyIOAc, Phenyl oder mit der Gruppe R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, der Ring des C ₃ -C ₇ -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann,
5	X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
10		oder
15	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
20	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ , -SO ₂ R ⁷ , -NHSO ₂ R ⁷ , -CH(OH)R ⁷ , -CR ⁷ (OH)-R ⁷ , C ₁ -C ₆ -AlkyIP(O)OR ³ OR ⁴ oder -COR ⁷ stehen,
25	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -

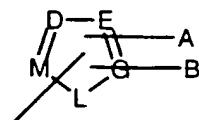
	R^5	Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen, für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
5	R^6	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat,
10	R^7	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, Benzyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, steht und
15	n	für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,
20		bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.
25		
30		

Als ganz besonders wirksam haben sich solche Verbindungen der allgemeinen Formel I erwiesen, in der

Q für die Gruppe



oder



- | | | |
|-------------------|--|--|
| 5 | D, E, G, | |
| L, M und T | jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss, | |
| 10 R ¹ | für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteraryl oder für die Gruppe -COR ⁵ , -OCF ₃ , -S-CF ₃ oder -SO ₂ CF ₃ steht, | |
| 15 R ² | für Wasserstoff, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, Phenyl oder mit der Gruppe R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, der Ring des C ₃ -C ₇ -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere | |
| 20 | | |
| 25 | | |
| 30 | | |

		mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann,
5	X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
		oder
10	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
15	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ , -SO ₂ R ⁷ , -NHSO ₂ R ⁷ , -CH(OH)R ⁷ , -CR ⁷ (OH)-R ⁷ , C ₁ -C ₆ -AlkylP(O)OR ³ OR ⁴ oder -COR ⁷ stehen,
20	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
25	R ⁵	für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
	R ⁶	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat,
30		

R⁷

für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² angegebene Bedeutung hat, oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht und

10

n

für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

20

Insbesondere wirksam sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q

für die Gruppe



oder

25

D, E, G,**L, M und T**

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

	R ¹	für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe -COR ⁵ , -OCF ₃ , -S-CF ₃ oder -SO ₂ CF ₃ steht,
	R ²	für Wasserstoff, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -COR ⁵ , Phenyl oder mit der Gruppe R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat und Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,
10	X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
15		oder
	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
20	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ , -SO ₂ R ⁷ stehen,
25	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
30	R ⁵	für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,

R⁶

für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -SO₂NR³R⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring

5

steht, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,

R⁷

für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene

10

Bedeutung hat oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, und

n

für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

15

Besonders wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der Q für die Gruppe



D, E, G,

20 L, M und T

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

R¹

für Halogen steht,

25 **R²**

für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkinyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, COR⁵, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl oder Phenyl substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl,

		Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl , wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat und Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sein kann,
5	X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
		oder
10	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
15	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ oder -SO ₂ R ⁷ stehen,
20	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Hydroxy oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
25	R ⁵	für C ₁ -C ₆ -Alkyl steht,
	R ⁶	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy- oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,
30	R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, und
	n	für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

Ganz besonders wertvoll sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in

5

der

Q für Pyridin, Thiophen, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,4-Triazol steht,

R¹ für Brom oder Chlor steht,

10

R² für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkinyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, COR⁵, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NHC₃-C₇- Cycloalkyl oder Phenyl substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-

15

Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, steht und Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

20

X für Chlor, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

X und R² gemeinsam einen Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

25

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷ oder -SO₂R⁷ stehen,

30

R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, der Gruppe R⁶ oder -N(C₁-C₆-Alkyl)- R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,

5 R⁵

für C₁-C₆-Alkyl steht,

R⁶

für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -SO₂NR³R⁴ substituierten C₃-C₇-

5

Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, Benzylthio, Furan-, Imidazol-, Morpholin-, Oxolan-, Phenyl-, Phenoxy-, Piperidin-, Pyridin-, Pyrazin-, Pyrrolidin-, oder γ -Butyrolactamring steht,

10 R⁷

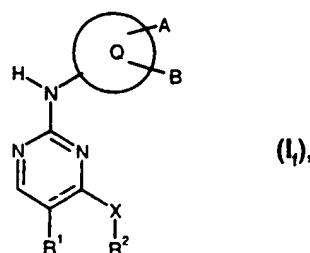
für C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, und

n

für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Chlor, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

15

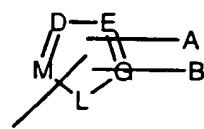
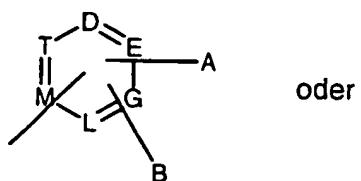
Es wurde weiterhin gefunden, dass Verbindungen der allgemeinen Formel I_f



in der

20 Q

für die Gruppe



D, E, G,

L, M und T

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei

mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl,

Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe

-COR⁵, -OCF₃, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,

R² für Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-

Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht

oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio,

Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-

Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-

C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, NHC₃-C₇-Cycloalkyl, -N(C₁-

C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-

C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc,

Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-

Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl

oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst

gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-

C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃

substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-

Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere

Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome

unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder

mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein

kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere

mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein

können,

X für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe

-NH- oder -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der

gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome

enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

A und B

5

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -

S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen,

oder

A und B

10

gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der

gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,

Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen

sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O

Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder

gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

15

Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und

der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino,

Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl,

20

C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-

Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-

Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc,

Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann,

wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder

mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,

Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der

Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,

25

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,

Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder für

30

gegebenenfalls mit der Gruppe R⁶ substituiertes C₁-

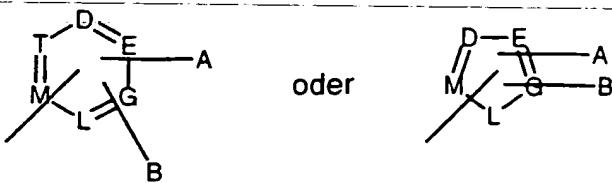
C₆-Alkyl stehen,

R³ und R⁴

oder

	R^3 und R^4	gemeinsam einen C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,
5		
10	R^5	für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylothio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
15	R^6	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Hydroxy substituierten C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
20	R^7	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, Benzyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, mit der oben angegebenen Bedeutung oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann,
25		
30		bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze, die bekannten Nachteile überwinden.

Insbesondere sind Verbindungen der allgemeinen Formel I_1 , in der



D. E. G.

5 L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss.

R¹ für Halogen steht.

10 R² für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder
für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit
Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, COR⁵, -N(C₁-C₆-
Alkyl)₂, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl
substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht

15

X Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe – NH- oder für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann.

25 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe $-SR^7$, $-S(O)R^7$ oder $-SO_2R^7$ stehen,

R^3 und R^4 jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Hydroxy- C_1-C_6 -Alkyl, oder für

gegebenenfalls mit der Gruppe R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,

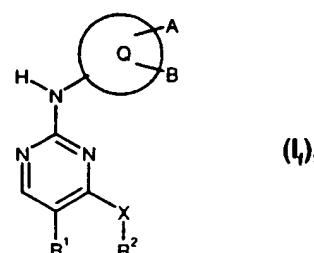
R⁵ C₁-C₆-Alkyl steht,

R⁶ für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder Hydroxy substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,

R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, bedeuten, sowie deren Isomeren,

10 Diastereomeren, Enantiomeren und Salze, wirksam.

Weiterhin sind Verbindungen der allgemeinen Formel I_t



15 in der

Q für die Gruppe



D, E, G,

L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff,

20 Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe

25 -COR⁵, -OCF₃, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,

R²

für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,

5

Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkyIOAc, Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶

10

substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der

15

Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

20

X

für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- steht,

25

A und B

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkyIP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen,

oder

30

A und B

gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O

Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ stehen,

oder

R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

R⁵ für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

R⁶ für einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,

R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, mit der oben angegebenen

Bedeutung oder für die Gruppe $\text{-NR}^3\text{R}^4$ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, Halogen, Phenyl, $\text{-NR}^3\text{R}^4$ oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{Halo-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{Halo-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ substituiert sein kann, substituiertes $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-Alkyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkenyl}$, $\text{C}_2\text{-C}_{10}\text{-Alkinyl}$ oder $\text{C}_3\text{-C}_7\text{-Cycloalkyl}$ steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$ oder $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$, $\text{Halo-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl}$, $\text{Halo-C}_1\text{-C}_6\text{-Alkoxy}$ substituiert sein kann.

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze wirksam.

Besonders wirksam sind Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der

Q für die Gruppe



20	D, E, G,
	L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muß,
25	R^1 für Halogen steht, R^2 für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder C_1 - C_6 -Alkyl substituiertes C_1 - C_{10} -Alkyl steht , X für die Gruppe $-NH-$ steht.

A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ oder -SO ₂ R ⁷ stehen,
R ³ und R ⁴	für Wasserstoff stehen,
5 R ⁷	für C ₁ -C ₆ Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen inhibieren im wesentlichen Zyklin-
 10 abhängige Kinasen, worauf auch deren Wirkung zum Beispiel gegen Krebs, wie solide Tumoren und Leukämie, Autoimmunerkrankungen wie Psoriasis, Aloperzie, und Multiple Sklerose, Chemotherapeutika-induzierte Aloperzie und Mukositis, kardiovaskuläre Erkrankungen, wie Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, infektiöse Erkrankungen, wie z. B. durch unizelluläre Parasiten, wie
 15 Trypanosoma, Toxoplasma oder Plasmodium, oder durch Pilze hervorgerufen, nephrologische Erkrankungen, wie z. B. Glomerulonephritis, chronische neurodegenerative Erkrankungen, wie Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateral-sklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS, Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, akute neurodegenerative Erkrankungen, wie
 20 Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, virale Infektionen, wie z. B. Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C, und HIV Erkrankungen basiert.

- Der eukaryote Zellteilungszyklus stellt die Duplikation des Genoms und seine
 25 Verteilung auf die Tochterzellen sicher, indem er eine koordinierte und regulierte Abfolge von Ereignissen durchläuft. Der Zellzyklus wird in vier aufeinanderfolgende Phasen eingeteilt: die G1 Phase repräsentiert die Zeit vor der DNA-Replikation, in der die Zelle wächst und für externe Stimuli empfänglich ist. In der S Phase repliziert die Zelle ihre DNA, und in der G2 Phase bereitet sie
 30 sich auf den Eintritt in die Mitose vor. In der Mitose (M Phase) wird die replizierte DNA getrennt und die Zellteilung vollzogen.

- Die Zyklin-abhängigen Kinasen (CDKs), eine Familie von Serin/Threonin-Kinasen, deren Mitglieder die Bindung eines Zylklin (Cyc) als regulatorische Untereinheit zu ihrer Aktivierung benötigen, treiben die Zelle durch den Zellzyklus. Unterschiedliche CDK/Cyc Paare sind in den verschiedenen Phasen des Zellzyklus aktiv. Für die grundlegende Funktion des Zellzyklus bedeutende CDK/Cyc Paare sind beispielsweise CDK4(6)/CycD, CDK2/CycE, CDK2/CycA, CDK1/CycA und CDK1/CycB. Einige Mitglieder der CDK-Enzymfamilie haben eine regulatorische Funktion, indem sie die Aktivität der vorgenannten Zellzyklus-CDKs beeinflussen, während anderen Mitgliedern der CDK-Enzymfamilie noch keine bestimmte Funktion zugeordnet werden konnte. Eine von diesen, CDK5, zeichnet sich dadurch aus, dass sie eine atypische, von den Zyklinen abweichende, regulatorische Untereinheit besitzt (p35), und ihre Aktivität im Gehirn am höchsten ist.
- Der Eintritt in den Zellzyklus und das Durchlaufen des "Restriction Points", der die Unabhängigkeit einer Zelle von weiteren Wachstumssignalen für den Abschluss der begonnenen Zellteilung markiert, werden durch die Aktivität der CDK4(6)/CycD und CDK2/CycE Komplexe kontrolliert. Das wesentliche Substrat dieser CDK-Komplexe ist das Retinoblastoma-Protein (Rb), das Produkt des Retinoblastoma Tumorsuppressor Gens. Rb ist ein transkriptionelles Ko-Repressor Protein. Neben anderen noch weitgehend unverstandenen Mechanismen, bindet und inaktiviert Rb Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ, und bildet transkriptionelle Repressorkomplexe mit Histon-Deacetylasen (HDAC) (Zhang H.S. *et al.* (2000). Exit from G1 and S phase of the cell cycle is regulated by repressor complexes containing HDAC-Rb-hSWI/SNF and Rb-hSWI/SNF. *Cell* 101, 79-89). Durch die Phosphorylierung des Rb durch CDKs werden gebundene E2F Transkriptionsfaktoren freigesetzt und führen zu transkriptioneller Aktivierung von Genen, deren Produkte für die DNA Synthese und die Progression durch die S-Phase benötigt werden. Zusätzlich bewirkt die Rb-Phosphorylierung die Auflösung der Rb-HDAC Komplexe, wodurch weitere Gene aktiviert werden. Die Phosphorylierung von Rb durch CDKs ist mit dem Überschreiten des "Restriction Points" gleichzusetzen. Für die Progression durch die S-Phase und deren Abschluss ist die Aktivität der CDK2/CycE und

CDK2/CycA Komplexe notwendig, z. B. wird die Aktivität der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ mittels Phosphorylierung durch CDK2/CycA abgeschaltet sobald die Zellen in die S-Phase eingetreten sind. Nach vollständiger Replikation der DNA steuert die CDK1 im Komplex mit CycA oder CycB den Eintritt und das Durchlaufen der Phasen G2 und M (Abb. 1).

- 5 Entsprechend der außerordentlichen Bedeutung des Zellteilungszyklus ist das Durchlaufen des Zyklus streng reguliert und kontrolliert. Die Enzyme, die für die Progression durch den Zyklus notwendig sind, müssen zu dem richtigen
- 10 Zeitpunkt aktiviert werden, und auch wieder abgeschaltet werden, sobald die entsprechende Phase durchlaufen ist. Entsprechende Kontrollpunkte ("Checkpoints") arretieren die Progression durch den Zellzyklus falls DNA-Schäden detektiert werden, oder die DNA-Replikation, oder der Aufbau des Spindelapparates noch nicht beendet ist.
- 15 Die Aktivität der CDKs wird durch verschiedene Mechanismen, wie Synthese und Degradation der Zykline, Komplexierung der CDKs mit den entsprechenden Zyklinen, Phosphorylierung und Dephosphorylierung regulatorischer Threonin- und Tyrosin-Reste, und die Bindung natürlicher inhibitorischer Proteine, direkt kontrolliert. Während die Proteinmenge der CDKs in einer proliferierenden Zelle relativ konstant ist, oszilliert die Menge der einzelnen Zykline mit dem Durchlaufen des Zyklus. So wird zum Beispiel die Expression von CycD während der frühen G1 Phase durch Wachstumsfaktoren stimuliert, und die Expression von CycE wird nach Überschreiten des "Restriction Points" durch die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren vom E2F-Typ induziert. Die Zykline selbst
- 20 25 werden durch Ubiquitin-vermittelte Proteolyse abgebaut. Aktivierende und inaktivierende Phosphorylierungen regulieren die Aktivität der CDKs, zum Beispiel phosphorylieren CDK-aktivierende Kinasen (CAKs) Thr160/161 der CDK1, wohingegen die Familie der Wee1/Myt1 Kinasen CDK1 durch Phosphorylierung von Thr14 und Tyr15 inaktivieren. Diese inaktivierenden
- 30 Phosphorylierungen können durch cdc25 Phosphatasen wieder aufgehoben werden. Sehr bedeutsam ist die Regulation der Aktivität der CDK/Cyc-Komplexe durch zwei Familien natürlicher CDK Inhibitorproteine (CKIs), den Proteinprodukten der p21 Genfamilie (p21, p27, p57) und der p16 Genfamilie

(p15, p16, p18, p19). Mitglieder der p21 Familie binden an Zyklin-Komplexe der CDKs 1,2,4,6, inhibieren aber nur Komplexe die CDK1 oder CDK2 enthalten. Mitglieder der p16 Familie sind spezifische Inhibitoren der CDK4- und CDK6-Komplexe.

5

Oberhalb dieser komplexen direkten Regulation der Aktivität der CDKs liegt die Ebene der Kontrollpunkt-Regulation. Kontrollpunkte erlauben der Zelle das geordnete Ablaufen der einzelnen Phasen während des Zellzyklusses zu verfolgen. Die wichtigsten Kontrollpunkte liegen am Übergang von G1 nach S und von G2 nach M. Der G1-Kontrollpunkt stellt sicher, dass die Zelle keine DNA-Synthese beginnt falls sie nicht entsprechend ernährt ist, mit anderen Zellen oder dem Substrat korrekt interagiert, und ihre DNA intakt ist. Der G2/M Kontrollpunkt stellt die vollständige Replikation der DNA und den Aufbau der mitotischen Spindel sicher, bevor die Zelle in die Mitose eintritt. Der G1 Kontrollpunkt wird von dem Genprodukt des p53 Tumorsuppressorgens aktiviert. p53 wird nach Detektion von Veränderungen im Metabolismus oder der genomischen Integrität der Zelle aktiviert und kann entweder einen Stopp der Zellzyklusprogression oder Apoptose auslösen. Dabei spielt die transkriptionelle Aktivierung der Expression des CDK Inhibitorproteins p21 durch p53 eine entscheidende Rolle. Ein zweiter Zweig des G1 Kontrollpunktes umfasst die Aktivierung der ATM und Chk1 Kinasen nach DNA-Schädigung durch UV-Licht oder ionisierende Strahlung und schließlich die Phosphorylierung und den nachfolgenden proteolytischen Abbau der cdc25A Phosphatase (Mailand N. et al. (2000). Rapid destruction of human cdc25A in response to DNA damage. Science 288, 1425-1429). Daraus resultiert eine Arretierung des Zellzyklusses, da die inhibitorische Phosphorylierung der CDKs nicht entfernt wird. Nach Aktivierung des G2/M Kontrollpunktes durch Schädigung der DNA sind beide Mechanismen in ähnlicher Weise daran beteiligt, die Progression durch den Zellzyklus zu stoppen.

30

Der Verlust der Regulation des Zellzyklusses und der Verlust der Funktion der Kontrollpunkte sind Charakteristika von Tumorzellen. Der CDK-Rb-Signalweg ist in über 90% humaner Tumorzellen von Mutationen betroffen. Diese Mutationen,

- die schließlich zur inaktivierenden Phosphorylierung des RB führen, schließen die Überexpression von D- und E-Zyklinen durch Genamplifikation oder chromosomale Translokationen, inaktivierende Mutationen oder Deletionen von CDK-Inhibitoren des p16-Typs, sowie erhöhten (p27) oder verminderten (CycD)
- 5 Proteinabbau ein. Die zweite Gruppe von Genen, die durch Mutationen in Tumorzellen getroffen sind, kodiert für Komponenten der Kontrollpunkte. So ist p53, das essentiell für die G1 und G2/M Kontrollpunkte ist, das am häufigsten mutierte Gen in humanen Tumoren (ca. 50%). In Tumorzellen, die p53 ohne Mutation exprimieren, wird es häufig aufgrund einer stark erhöhten
- 10 Proteindegradation inaktiviert. In ähnlicher Weise sind die Gene anderer für die Funktion der Kontrollpunkte notwendiger Proteine von Mutationen betroffen, zum Beispiel ATM (inaktivierende Mutationen) oder cdc25 Phosphatasen (Überexpression).
- 15 Überzeugende experimentelle Daten deuten darauf hin, dass CDK2/Cyc-Komplexe eine entscheidende Position während der Zellzyklusprogression einnehmen: (1) Sowohl dominant-negative Formen der CDK2, wie die transkriptionelle Repression der CDK2 Expression durch anti-sense Oligonukleotide bewirken einen Stopp der Zellzyklusprogression. (2) Die
- 20 Inaktivierung des CycA Gens in Mäusen ist letal. (3) Die Störung der Funktion des CDK2/CycA Komplexes in Zellen mittels zell-permeabler Peptide führte zur Tumorzell-selektiven Apoptose (Chen Y.N.P. et al. (1999). Selective killing of transformed cells by cyclin/cyclin-dependent kinase 2 antagonists. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 4325-4329).
- 25 Veränderungen der Zellzykluskontrolle spielen nicht nur bei Krebserkrankungen eine Rolle. Der Zellzyklus wird durch eine Reihe von Viren, sowohl durch transformierende, wie durch nicht-transformierende, aktiviert um die Vermehrung der Viren in der Wirtszelle zu ermöglichen. Der fälschliche Eintritt in
- 30 den Zellzyklus von normalerweise post-mitotischen Zellen wird mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen in Zusammenhang gebracht. Die Mechanismen der Zellzyklusregulation, ihrer Veränderungen in Krankheiten und eine Vielzahl von Ansätzen zur Entwicklung von Inhibitoren der

Zellzyklusprogression und speziell der CDKs wurden bereits in mehreren Publikationen ausführlich zusammenfassend beschrieben (Sielecki T.M. et al. (2000). Cyclin-dependent kinase inhibitors: useful targets in cell cycle regulation. *J. Med. Chem.* 43, 1-18; Fry D.W. & Garrett M.D. (2000). Inhibitors of cyclin-dependent kinases as therapeutic agents for the treatment of cancer. *Curr. Opin. Oncol. Endo. Metab. Invest. Drugs* 2, 40-59; Rosiania G.R. & Chang Y.T. (2000). Targeting hyperproliferative disorders with cyclin dependent kinase inhibitors. *Exp. Opin. Ther. Patents* 10, 215-230; Meijer L. et al. (1999). Properties and potential applications of chemical inhibitors of cyclin-dependent 5 kinases. *Pharmacol. Ther.* 82, 279-284; Senderowicz A.M. & Sausville E.A. (2000). Preclinical and clinical development of cyclin-dependent kinase 10 modulators. *J. Natl. Cancer Inst.* 92, 376-387).

Zur Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen als Arzneimittel werden 15 diese in die Form eines pharmazeutischen Präparats gebracht, das neben dem Wirkstoff für die enterale oder parenterale Applikation geeignete pharmazeutische, organische oder anorganische inerte Trägermaterialien, wie zum Beispiel, Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole usw. enthält. Die 20 pharmazeutischen Präparate können in fester Form, zum Beispiel als Tabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln oder in flüssiger Form, zum Beispiel als Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen vorliegen. Gegebenenfalls enthalten sie darüber hinaus Hilfsstoffe, wie Konservierungs-, Stabilisierungs-, Netzmittel oder Emulgatoren; Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks oder Puffer. 25 Diese pharmazeutischen Präparate sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.

Für die parenterale Anwendung sind insbesondere Injektionslösungen oder Suspensionen, insbesondere wässrige Lösungen der aktiven Verbindungen in 30 polyhydroxyethoxyliertem Rizinusöl, geeignet.

Als Trägersysteme können auch grenzflächenaktive Hilfsstoffe wie Salze der Gallensäuren oder tierische oder pflanzliche Phospholipide, aber auch

Mischungen davon sowie Liposomen oder deren Bestandteile verwendet werden.

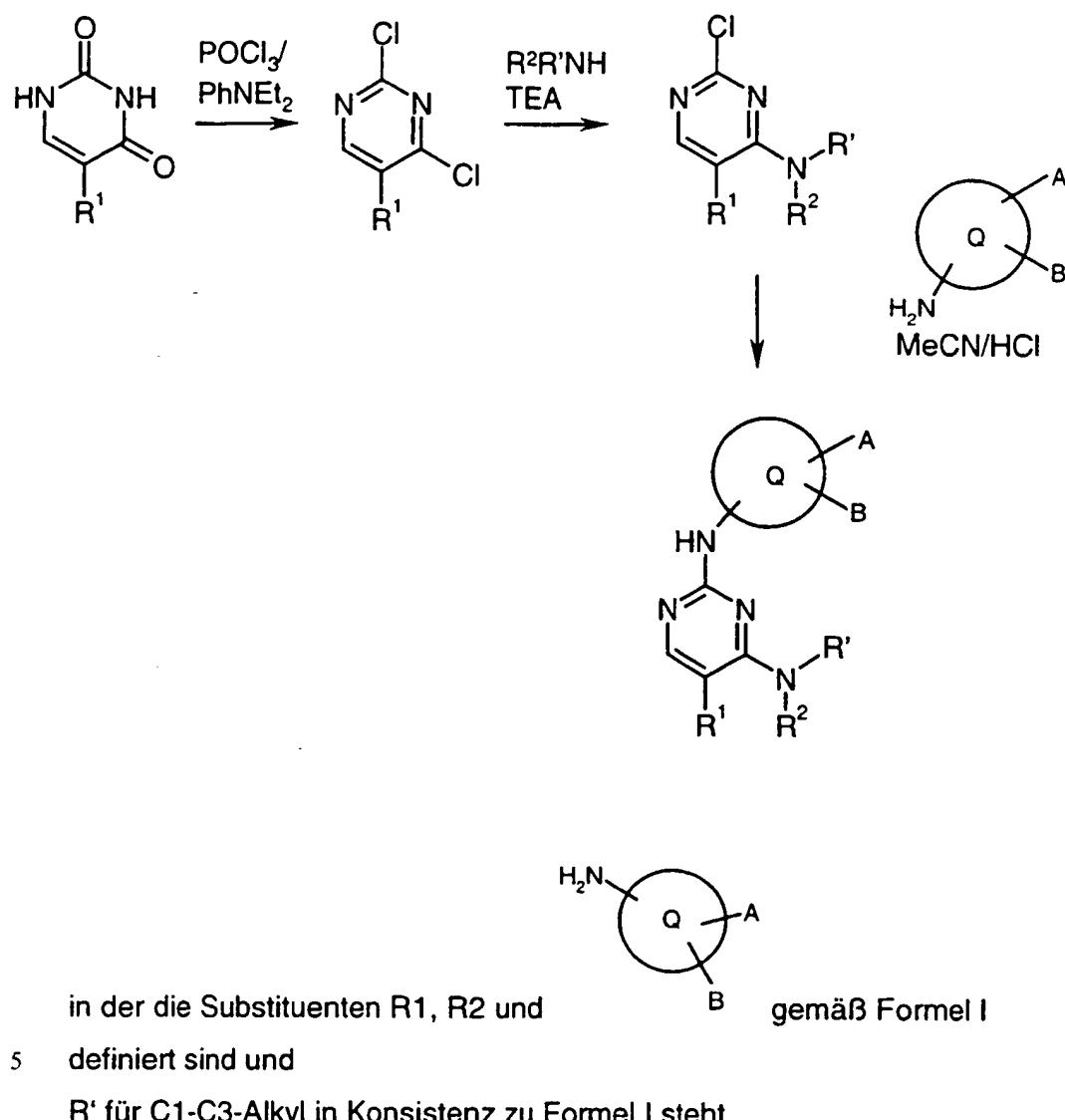
- Für die orale Anwendung sind insbesondere Tabletten, Dragees oder Kapseln
- 5 mit Talkum und/oder Kohlenwasserstoffträger oder -binder, wie zum Beispiel Lactose, Mais- oder Kartoffelstärke, geeignet. Die Anwendung kann auch in flüssiger Form erfolgen, wie zum Beispiel als Saft, dem gegebenenfalls ein Süßstoff beigefügt ist.
- 10 Die enteralen, parenteralen und oralen Applikationen sind ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung.
- Die Dosierung der Wirkstoffe kann je nach Verabfolgungsweg, Alter und Gewicht des Patienten, Art und Schwere der zu behandelnden Erkrankung und
- 15 ähnlichen Faktoren variieren. Die tägliche Dosis beträgt 0,5-1000 mg, vorzugsweise 50-200 mg, wobei die Dosis als einmal zu verabreichende Einzeldosis oder unterteilt in 2 oder mehreren Tagesdosen gegeben werden kann.
- 20 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Aloperie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen,
- 25 chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene
- 30 Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS, Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen

Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

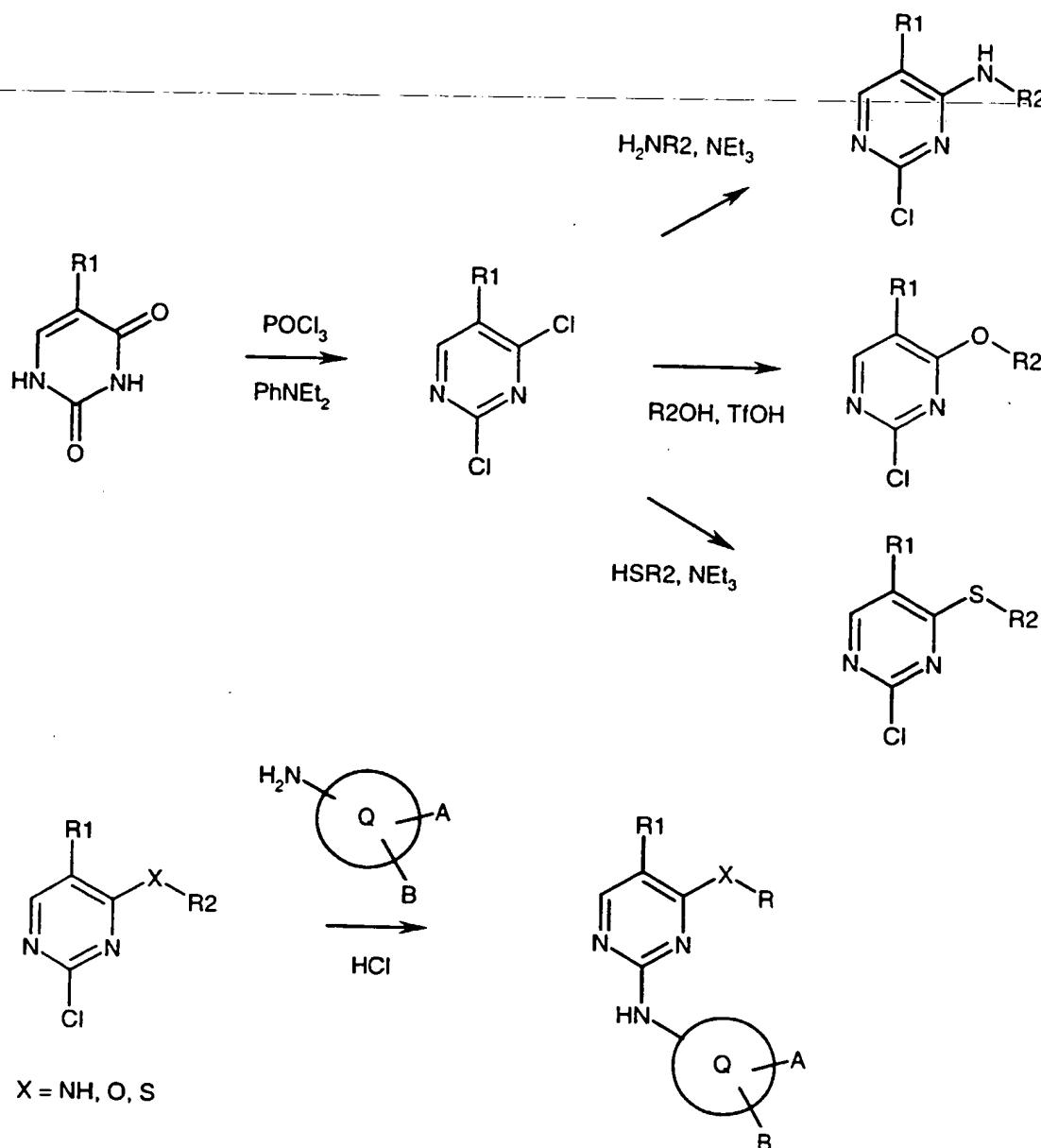
- 5 Ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel zur Behandlung der oben aufgeführten Erkrankungen, die mindestens eine Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I oder I₁ enthalten, sowie Arzneimittel mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
- 10 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I₁ sind unter anderem hervorragende Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen, wie CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 und CDK9, sowie der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3β).
- 15 Soweit die Herstellung der Ausgangsverbindungen nicht beschrieben wird, sind diese bekannt oder analog zu bekannten Verbindungen oder hier beschriebenen Verfahren herstellbar. Es ist ebenfalls möglich, alle hier beschriebenen Umsetzungen in Parallel-Reaktoren oder mittels kombinatorischer Arbeitstechniken durchzuführen.
- 20 Die Isomerengemische können nach üblichen Methoden wie beispielsweise Kristallisation, Chromatographie oder Salzbildung in die Enantiomeren bzw. E/Z-Isomeren aufgetrennt werden.
Die Herstellung der Salze erfolgt in üblicher Weise, indem man eine Lösung der Verbindung der Formel I oder I₁ mit der äquivalenten Menge oder einem
- 25 Überschuss einer Base oder Säure, die gegebenenfalls in Lösung ist, versetzt und den Niederschlag abtrennt oder in üblicher Weise die Lösung aufarbeitet.

Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen

- Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, ohne den Umfang der beanspruchten Verbindungen auf diese Beispiele zu beschränken.
- Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I₁ lassen sich nach folgenden Verfahrensschemata 1-6 herstellen:

Schma 1.1:

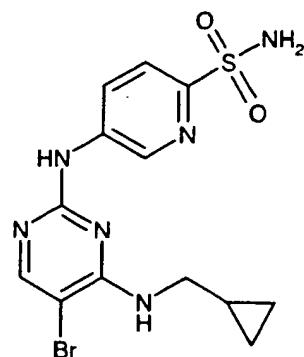
Schema 1.2



5 in der die angegebenen Substituenten gemäß Formel I definiert sind, wobei X nicht für $-\text{N}(\text{C}_1\text{-C}_6\text{-Alkyl})-$ steht.

Beispiel 1.0

Herstellung von 5-[5-Brom-4-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid



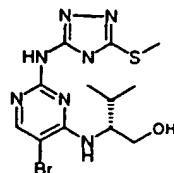
- 263 mg (1.0 mmol) (5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-yl)-cyclopropylmethylamin
 10 werden in 2 ml Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von 172 mg (1.0 mmol) 5-Amino-pyridin-2-sulfonsäureamid (Darstellung nach W.T. Caldwell, E.C. Kornfeld *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1695-1698) in 1 ml Acetonitril, 0.25 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan sowie 0.25 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rückfluß
 15 gerührt. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und mit warmem Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 286 mg (0.72 mmol, 72% der Theorie) des Produktes 5-[5-Brom-4-(cyclopropylmethyl-amino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid.
 20 $^1\text{H-NMR}$: 10.79 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.25 (m, 3H), 7.88 (d, 1H), 7.39 (br, 2H), 3.32 (m, 2H), 1.17 (m, 1H), 0.45 (m, 2H), 0.33 (m, 2H).
 MS: 398 (EI).

(R)-2-[5-Brom-2-(5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methyl-butan-1-ol

5

117 mg (0.9 mmol) 5-Methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamine werden in 3 ml Acetonitril sowie 0.20 ml Wasser gelöst. Unter Rühren wird mit 0.23 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan versetzt. Nach 5 Minuten werden 294 mg (1 mmol) (R)-2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-3-methylbutan-1-ol zugegeben und das Reaktionsgemisch 142 h bei 70°C gerührt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz chromatographisch (Methylenchlorid – (Methylenchlorid / Ethanol : 9 / 1); Flashmaster II) gereinigt.

15 Man erhält 56 mg (0.14 mmol, 16% der Theorie) des Produktes (R)-2-[5-Brom-2-(5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methylbutan-1-ol.



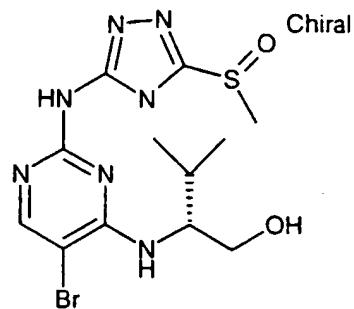
20 ¹H-NMR: 8.30 (s,1H), 7.61 (s,2H), 6.82 (d,1H), 4.87 (t,1H), 3.92 (br,1H), 3.62 (dd,2H), 2.48 (s,3H), 1.98 (m,1H), 0.96 (d,3H), 0.88 (d,3H).
MS: 388 (EI)

Beispiel 1.2**(R)-2-[5-Brom-2-(5-methylsulfinyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methylbutan-1-ol**

5

Bei 0°C werden 159 mg (0.41 mmol) (R)-2-[5-Brom-2-(5-methylsulfanyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methylbutan-1-ol in 4ml MeOH / Wasser (4:1) mit 80 mg (0.95 mmol) NaHCO₃ und 98 mg (0.95 mmol) Oxon versetzt. Das Reaktionsgemisch wird 2h bei Raumtemperatur gerührt,

- 10 anschliessend werden weitere 50 mg (0.5mmol) Oxon zugegeben und 1h bei 30°C gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird eingeengt und chromatographisch gereinigt (Methylenchlorid – (Methylenchlorid / Ethanol : 9 / 1); Flashmaster II). Nach der Umkristallisation erhält man 45 mg (0.11 mmol, 27% der Theorie) des
- 15 Produktes (R)-2-[5-Brom-2-(5-methansulfinyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methylbutan-1-ol.

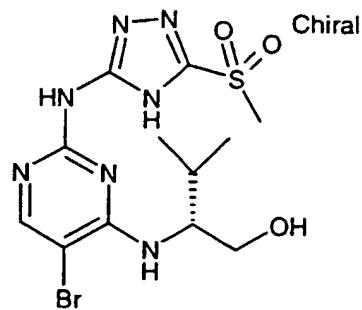


- 1H-NMR: 8.38 (s,1H), 7.90 (s,2H), 6.99 (d,1H), 4.87 (t,1H), 3.95 (m,1H), 3.62 (dd,2H), 2.90 (s,3H), 2.00 (m,1H), 0.96 (d,3H), 0.88 (d,3H).
- 20 MS: 404 (ES)

Beispiel 1.3**(R)-2-[5-Brom-2-(5-methansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methyl-butan-1-ol**

5

35 mg (0.086 mmol) (R)-2-[5-Brom-2-(5-methansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methyl-butan-1-ol werden in 4 ml MeOH / Wasser (4:1) gelöst und mit 25 mg Oxon (0.25 mmol) bei Raumtemperatur gerührt. Der Ansatz wird mit Wasser verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die 10 organische Phase wird eingeengt und der Rückstand mit Ethylacetat digeriert. Man erhält 19 mg (0.045 mmol, 52% der Theorie) des Produktes (R)-2-[5-Brom-2-(5-methansulfonyl-4H-[1,2,4]triazol-3-ylamino)-pyrimidin-4-ylamino]-3-methylbutan-1-ol.



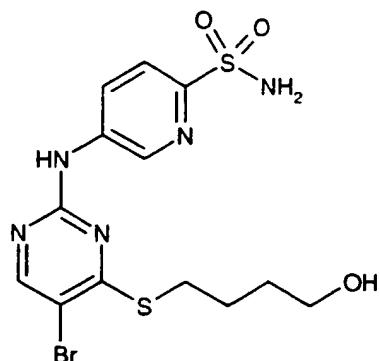
15

¹H-NMR: 8.39 (s,1H), 7.95 (s,2H), 7.02 (d,1H), 4.87 (t,1H), 3.96 (m,1H), 3.62 (dd,2H), 3.30 (s,3H), 2.00 (m,1H), 0.96 (d,3H), 0.88 (d,3H).

MS: 420 (ES)

Beispiel 1.4**Herstellung von 5-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid**

5



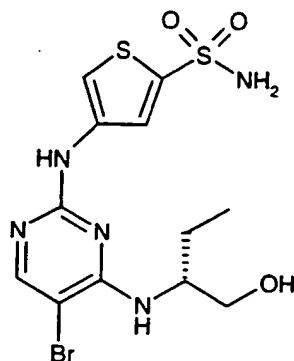
298 mg (1.0 mmol) 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylsulfanyl)-butan-1-ol werden in 2 ml Acetonitril gelöst und zu einer Suspension von 172 mg (1.0 mmol) 5-Amino-pyridin-2-sulfonsäureamid (Darstellung nach W.T. Caldwell, E.C.

- 10 Kornfeld *J. Am. Chem. Soc.* 1942, 64, 1695-1698) in 1 ml Acetonitril, 0.25 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan sowie 0.25 ml Wasser gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 24 h unter Rückfluß gerührt. Man versetzt mit 1 ml Ethanol und röhrt weitere 24 h unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Niederschlag abfiltriert und das Filtrat eingeengt.
- 15 Der Rückstand wird chromatographisch aufgereinigt (Flashmaster II, DCM / MeOH 9:1). Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend durch préparative Dünnschichtchromatographie gereinigt. Man erhält 43 mg (0.10 mmol, 10% der Theorie) des Produktes 5-[5-Brom-4-(4-hydroxy-butylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid.
- 20 $^1\text{H-NMR}$: 10.38 (s, 1H), 8.93 (d, 1H), 8.38 (m, 2H), 7.82 (m, 3H), 3.42 (t, 2H), 3.33 (t, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).
MS: 434 (ES).

Beispiel 1.5

Herstellung von (*R*)-4-[5-Brom-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophen -2-sulfonsäureamid

5



- 10 530 mg (1.9 mmol) (*R*)-2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-1-ol werden zu einer Suspension von 303 mg eines Gemisches aus 4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid und 5-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid (Verhältnis: 2 : 1) in 7 ml Ethanol und 170 µl konz. HCl gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 21 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz chromatographisch (Flashmaster II, Hexan / EE 2:8) gereinigt. Das erhaltene Rohprodukt wird anschließend umkristallisiert (Ethylacetat / Diisopropylether). Man erhält 47 mg (0.11 mmol, 7% der Theorie) des Produktes 4-[5-Brom-4-(1-hydroxymethyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonsäureamid.
- 15 20 ¹H-NMR: 9.75 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.65 (m, 4H), 6.28 (d, 1H), 4.88 (t, 1H), 4.04 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).
MS: 422 (ES).

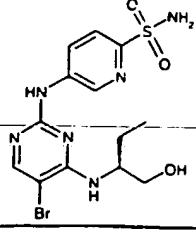
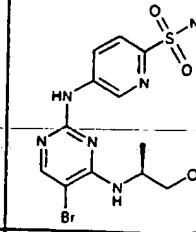
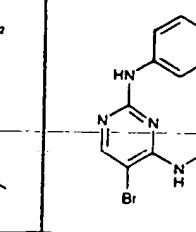
In analoger Verfahrensweise zu Schemata 1.1 und 1.2 und den obigen Beispielen wurden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt.
Alle NMR-Spektren werden in angegebenem Lösungsmittel gemessen oder in DMSO.

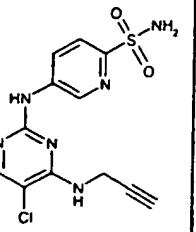
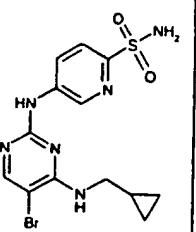
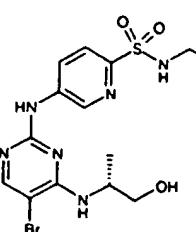
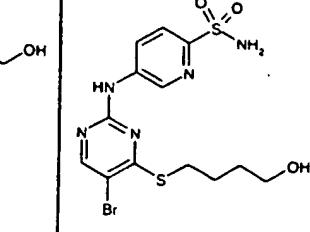
5

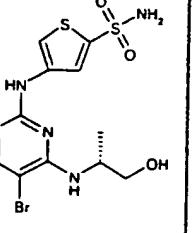
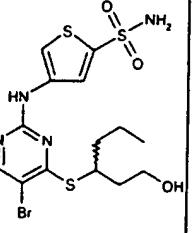
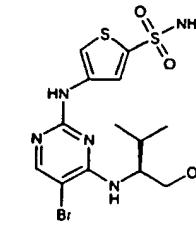
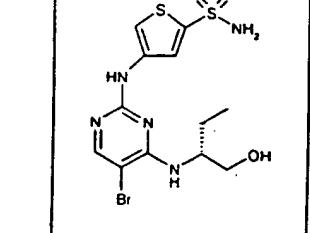
Bsp.-Nr.	1.6	1.7	1.8	1.9
MS	481 (ES)	402 (EI)	470 (ES)	436 (ES)
Schmp.	159		162	175

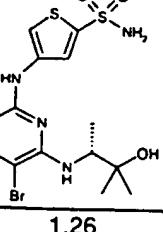
Bsp.-Nr.	1.10	1.11
MS	403 (ES)	432 (EI)

Bsp.-Nr.	1.12	1.13	1.14
MS	ESI: 417 (48%, M ⁺) 282 (42%) 170 (100%)	ESI: 417 (96%, M ⁺)	EI: 417 (99%, MH ⁺) 415 (92%) 115 (13%)

			
Bsp.-Nr.	1.15	1.16	1.17
MS	416 (EI)	416 (EI)	416 (EI)

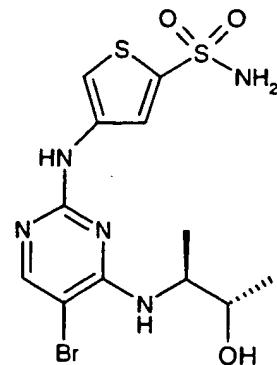
				
Bsp.-Nr.	1.18	1.19	1.20	1.21
MS	337 (EI)	398 (EI)	447 (ES)	434 (ES)

				
Bsp.-Nr.	1.22	1.23	1.24	1.25
MS	408 (ES)	467 (ES)	436 (ES)	422 (ES)

	
Bsp.-Nr.	1.26
MS	436 (ES)

Beispiel 1.27

- 5 Herstellung von **threo-4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonsäureamid** (gemäß Schema 1.1 oder 1.2):



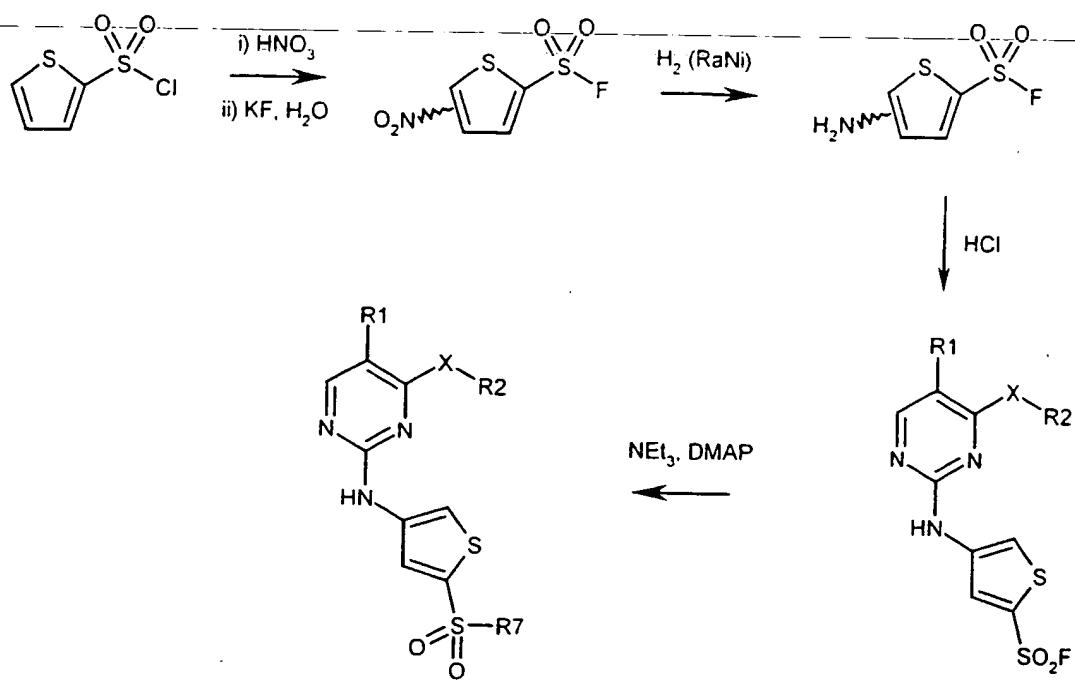
10

250 mg (0.9 mmol) threo-3-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-butan-2-ol werden zu einem Reaktionsgemisch von 239 mg (1.34 mmol) 4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid und 0.38 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan sowie 5 ml Acetonitril und 0.2 ml Wasser gegeben.

Das Reaktionsgemisch wird 23 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird der gebildete Feststoff abgesaugt und mit Ethanol und Wasser gewaschen. Das Filtrat wird eingeengt und der erhaltene Rückstand chromatographisch (Flashmaster II, DCM / EtOH 9:1) gereinigt. Man erhält insgesamt 290 mg (0.69 mmol, 77% der Theorie) des Produktes threo-4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonsäureamid.

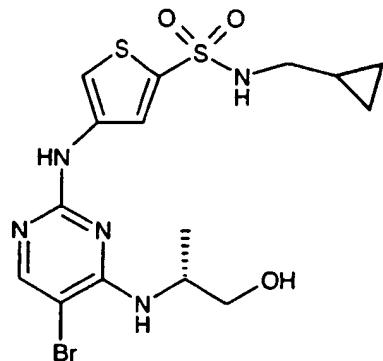
¹H-NMR: 10.90 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70 (m, 4H), 7.21 (br, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 1.25 (d, 3H), 1.10 (d, 3H).

25 MS: 422 (ES).

Schema 2: Synthese unter Verwendung von Thiophen-sulfonylfluoriden

Beispiel 2.0

Herstellung von (*R*)-4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonsäure-cyclopropylmethyl-amid
 5 gemäß Schma 2



Ein Reaktionsgemisch von 130 mg (0.31 mmol) (*R*)-4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonylfluorid, 22 mg (0.31 mg) Aminomethylcyclopropan, 43 µl (0.31 mmol) Triethylamin sowie 38 mg (0.31 mmol) DMAP in 2-Butanol wird 43 h unter Rückfluß gerührt. Man versetzt erneut mit 22 mg (0.31 mg) Aminomethylcyclopropan, 43 µl (0.31 mmol) Triethylamin sowie 38 mg (0.31 mmol) DMAP und röhrt weitere 24 h unter Rückfluß. Nach dem Erkalten wird der Ansatz chromatographisch (Flashmaster II, DCM / Ethanol 95:5) gereinigt und das erhaltene Rohprodukt umkristallisiert (Ethanol / Diisopropylether). Man erhält 35 mg (0.08 mmol, 26% der Theorie) des Produktes 4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonsäure cyclopropylmethyl-amid.

20

¹H-NMR: 9.86 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.94 (t, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.33 (d, 1H), 4.91 (t, 1H), 4.20 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.72 (t, 2H), 1.20 (d, 3H), 0.85 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.15 (m, 2H).

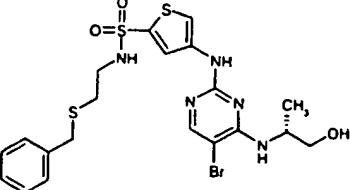
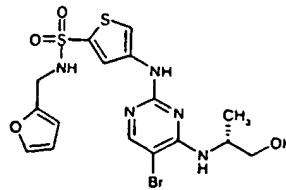
MS: 462 (ES).

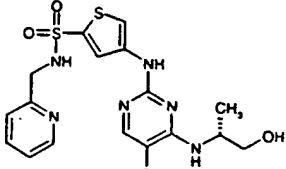
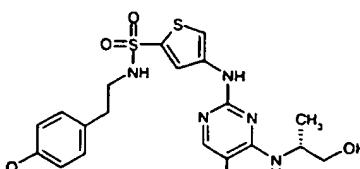
25

In analoger Verfahrensweise zu Schema 2 und dem obigen Beispiel wurden auch die nachfolgenden Verbindungen hergestellt.

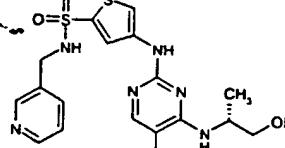
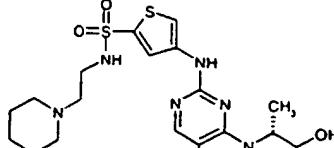
Alle NMR-Spektren werden in angegebenem Lösungsmittel gemessen oder in DMSO.

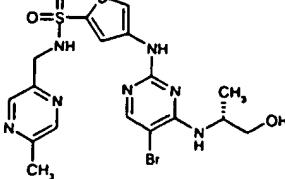
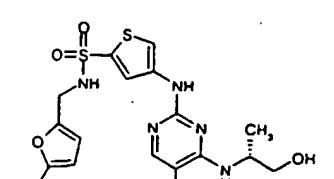
5

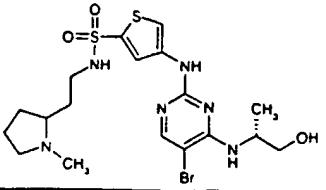
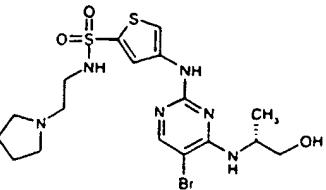
		
Bsp.-Nr.	2.1	2.2
MS	558 (ES)	488 (ES)

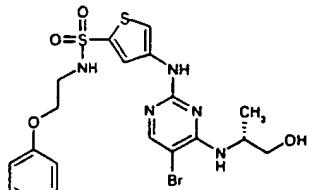
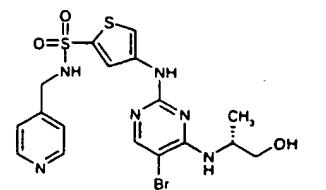
		
Bsp.-Nr.	2.3	2.4
MS	499 (ES)	542 (ES)

10

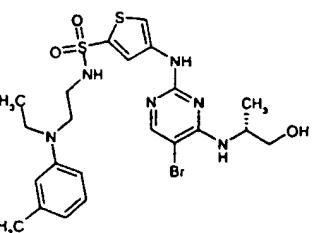
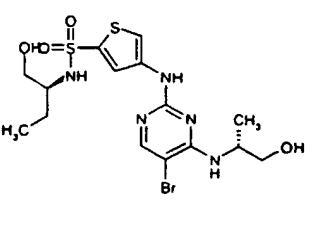
		
Bsp.-Nr.	2.5	2.6
MS	499 (ES)	519 (ES)

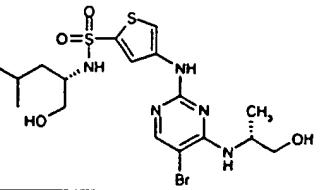
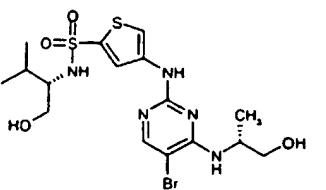
		
Bsp.-Nr.	2.7	2.8
MS	514 (ES)	502 (ES)

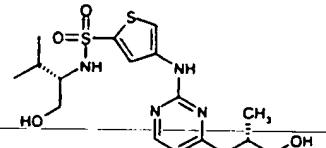
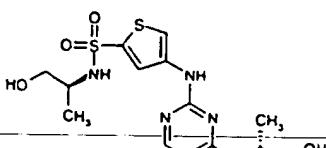
		
Bsp.-Nr.	2.9	2.10
MS	519 (ES)	505 (ES)

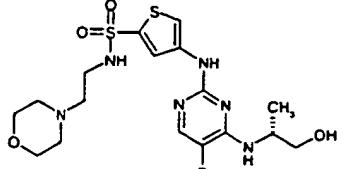
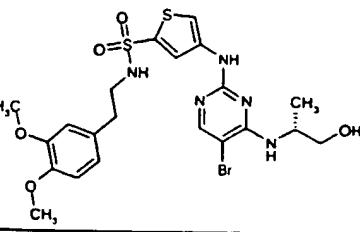
		
Bsp.-Nr.	2.11	2.12
MS	528 (ES)	499 (ES)

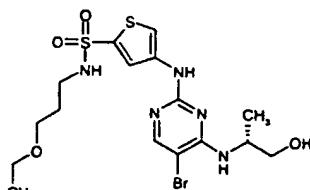
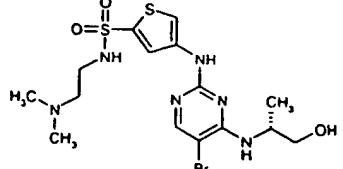
5

		
Bsp.-Nr.	2.13	2.14
MS	569 (ES)	480 (ES)

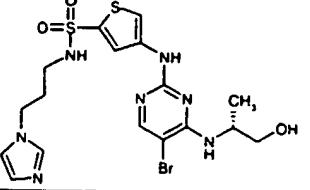
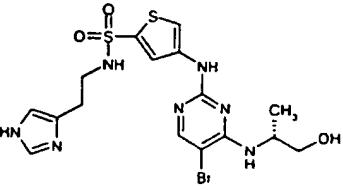
		
Bsp.-Nr.	2.15	2.16
MS	508 (ES)	494 (ES)

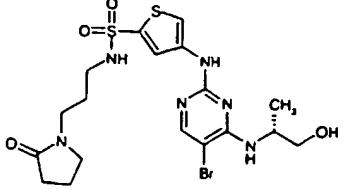
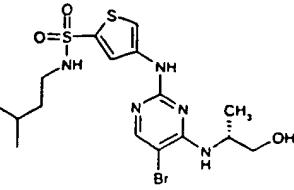
		
Bsp.-Nr.	2.17	2.18
MS	494 (ES)	466 (ES)

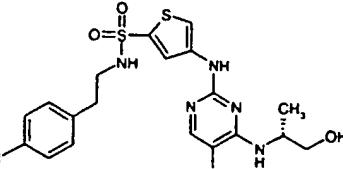
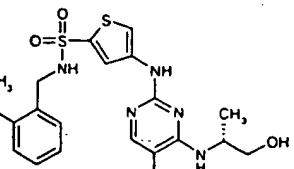
		
Bsp.-Nr.	2.19	2.20
MS	558 (ES)	572 (ES)

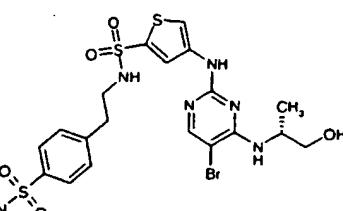
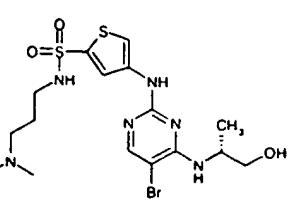
		
Bsp.-Nr.	2.21	2.22
MS	494 (ES)	479 (ES)

5

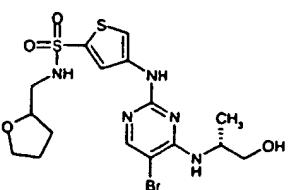
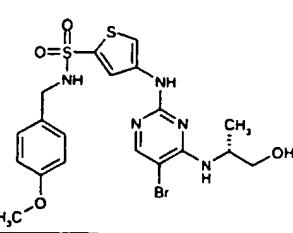
		
Bsp.-Nr.	2.23	2.24
MS	516 (ES)	502 (ES)

		
Bsp.-Nr.	2.25	2.26
MS	533 (ES)	478 (ES)

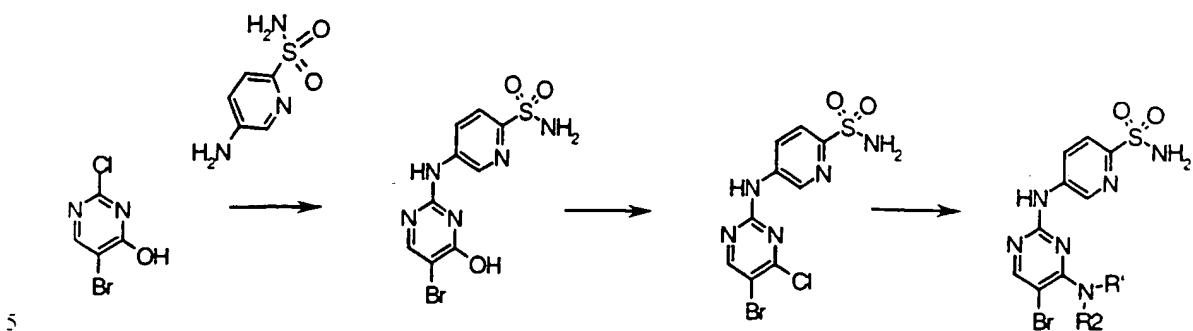
		
Bsp.-Nr.	2.27	2.28
MS	546 (ES)	528 (ES)

		
Bsp.-Nr.	2.29	2.30
MS	591 (ES)	493 (ES)

5

		
Bsp.-Nr.	2.31	2.32
MS	492 (ES)	528 (ES)

Bsp.-Nr.	2.33	2.34
MS	526 (ES)	547 (ES)

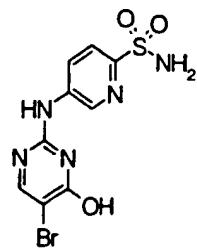
Schema 3:

Die nachfolgenden Verbindungen werden gemäß mindestens einem
10 Verfahrensschritt aus Schema 3 hergestellt.

Beispiel 3.0

Herstellung von 5-(5-Brom-4-hydroxy-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid:
15

2,0 g (9,62 mmol) 5-Brom-2-chlor-4-hydroxypyrimidin und 1,686 g (9,62 mmol)
5-Amino-pyridin-2-sulfonsäureamid werden in 50 ml DMF (p.a.) mit 2,88 ml
Chlorwasserstoff (4 Molar in Dioxan) versetzt. Man röhrt 30 Std. bei 100°C, kühlt
20 ab und engt ein. Nach Aufnehmen in Methanol, kristallisieren 1,505 g (45%
d.Th.) 5-(5-Brom-4-hydroxy-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid aus,
die bei 50°C i.V. getrocknet werden.

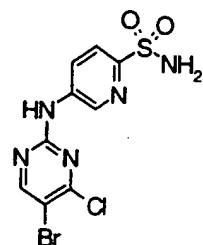


MS (ESI): 346 (94%, M⁺), 268 (32%)

Beispiel 3.1**H**erstellung von 5-(5-Brom-4-chlor-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid:

5

- 175 mg (0,5 mmol) 5-(5-Brom-4-hydroxy-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid werden mit 20 mg N,N-Diethylanilin in 2 ml Phosphoroxychlorid 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Danach Abkühlen, auf Eis gießen und 30 min. röhren. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt, mit Wasser und
- 10 Acetonitril gewaschen und 50°C i.V. getrocknet. Ausbeute: 155 mg (85 % d.Th.) 5-(5-Brom-4-chlor-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid.



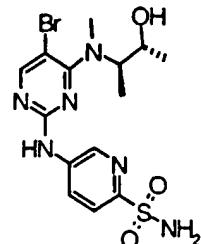
- 15 MS (ESI): 364 (20%, M⁺), 221 (48%), 150 (100%)

Bispiel 3.2

Härtung von 5-{5-Brom-4-[(2-hydroxy-1-methyl-propyl)-methyl-amino]-pyrimidin-2-ylamino}-pyridin-2-sulfonsäureamid:

5

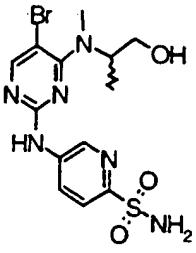
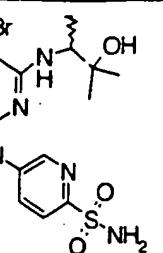
45 mg 0,123 mg (0,123 mmol) 5-(5-Brom-4-chlor-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid werden gelöst in 2,5 ml DMF p.a. mit 3 Äquivalenten des entsprechenden Amins *threo*-3-Methylamino-butan-2-ol 4 Std. bei 50°C gerührt. Einengen, Aufnehmen in Methanol und Kristalle absaugen oder Flash 10 (Dichlormethan/MeOH 9:1) ergeben 39,5 mg 5-{5-Brom-4-[(2-hydroxy-1-methyl-propyl)-methyl-amino]-pyrimidin-2-ylamino}-pyridine-2-sulfonsäureamid (75%d.Th.)



15

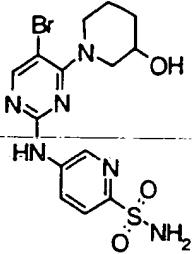
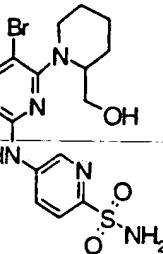
MS (ESI): 431 (38%, M⁺), 387(26%), 120 (100%)

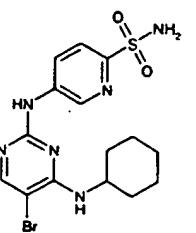
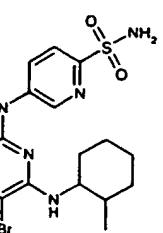
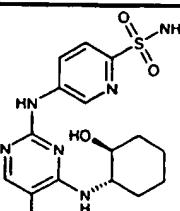
In analoger Verfahrensweise zu Schema 3 und den dazugehörigen Beispielen wurden nachfolgende Verbindungen hergestellt.

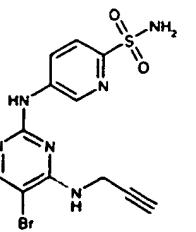
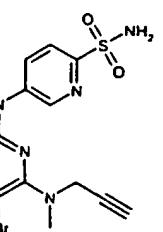
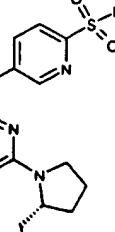
		
Bsp.-Nr.	3.3	3.4
MS	ESI : M+ 417 (48%) 282 (42%) 170 (100%)	EI : MH ⁺ : 433 (100%) 431 (95%) 243 (32%)

Bsp.-Nr.	3.5	3.6
MS	EI : 419 (100%, MH^+) 417 (99%) 373 (13%)	EI : 419(100%, MH^+) 417 (99%) 373 (13%)
Drehwert:	spez. Drehwert (THF, 20 °C, 589 nm): + 19,0° (+0.192° bei einer Konz. von 1,010 g / 100 ml und einer Schichtdicke von 100 mm)	spez. Drehwert (THF, 20 °C, 589 nm): -20,0° (-0.206 ° bei einer Konz. von 1,030 g / 100 ml und einer Schichtdicke von 100 mm)

Bsp.-Nr.	3.7	3.8	3.9
MS	ESI : 416 (42%, M^+) 157 (100%) 117 (83%)	ESI : 430 (58%, M^+) 237 (36%) 131 (100%)	ESI : 430 (93%, M^+) 386 (30%) 120 (100%)

		
Bsp.-Nr.	3.10	3.11
MS	ES : 431 (100%, MH ⁺) 385 (8%)	ES : 445 (100%, MH ⁺) 431 (20%)

			
Bsp.-Nr.	3.12	3.13	3.14
MS	426 (EI)	440 (EI)	442 (EI)

				
Bsp.-Nr.	3.15	3.16	3.17	3.18
MS	383 (ES)	397 (ES)	419 (ES)	429 (ES)

Bsp.-Nr.	3.19	3.20
MS	EI : 433 (100%, MH ⁺) 431 (95%) 243 (32%)	EI : 433(100%, MH ⁺) 431(95%) 243(32%)

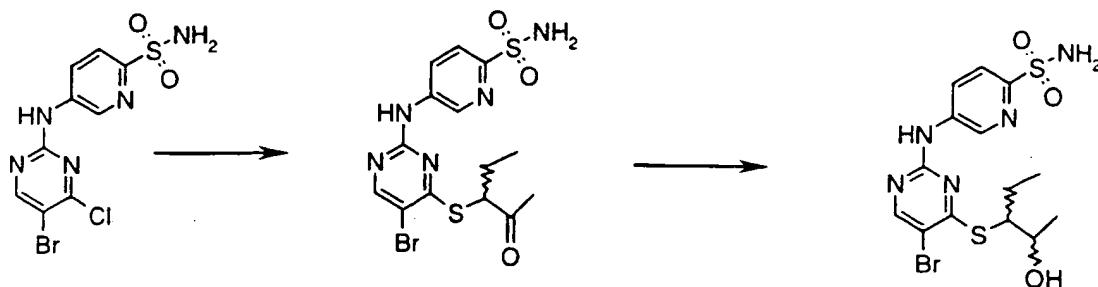
Die enantiomerenreinen Amine 1,1-Dimethyl-1-Hydroxy-2-Aminopropan (in der R- und der S-Form) als Ausgangsmaterialen für (R)-5-[5-Bromo-4-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid (Bsp.-Nr. 3.19) und (S)-5-[5-Bromo-4-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid (Bsp.-Nr. 3.20) wurden nach literaturbekannter Methode (J. Chem. Soc. 1935; 410-416) hergestellt.

In analoger Verfahrensweise zu Schema 3 und den dazugehörigen Beispielen, wurden weiterhin nachfolgende Verbindungen hergestellt.

Bsp.-Nr.	3.21	3.22	3.23	3.24
MS	437 (ES)	497 (ES)	443 (ES)	437 (ES)

Bsp.-Nr.	3.25	3.26	3.27	3.28
MS	437 (ES)	421 (ES)	417 (ES)	419 (ES)

Bsp.-Nr.	3.29	3.30	3.31	3.32
MS	431 (ES)	401 (ES)	399 (ES)	417 (ES)

Schema 4:

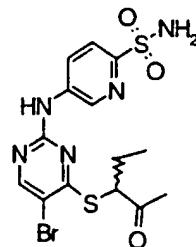
- 5 Die nachfolgenden Verbindungen werden nach mindestens einem
Verfahrensschritt gemäß Schema 4 hergestellt.

Beispiel 4.0

- 10 Herstellung von 5-[5-Brom-4-(1-ethyl-2-oxo-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:

73 mg (0,2 mmol) 5-(5-Brom-4-chlor-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-2-sulfonsäureamid und 32 mg (0,27 mmol) 3-Mercapto-2-pentanon werden in 4 ml DMF pa. gelöst. Nach Zugabe von 0,038 ml (0,27mmol) Triethylamin lässt man 2 h bei RT und 3 h bei 50°C röhren. Nach Einengen wird mit Dichlormethan/MeOH (9:1) geflasht.
Ausbeute : 37 mg (42%d.Th.) 5-[5-Brom-4-(1-ethyl-2-oxo-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid.

20



MS (ESI): 446 (91%, M⁺), 402 (36%), 115 (52%)

Die folgenden Verbindungen werden gemäß Schema 4 und dazugehörigem Beispiel 4.0 analog hergestellt :

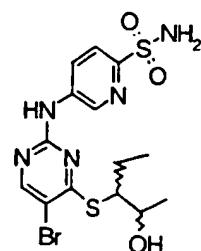
Bsp.-Nr.	4.1	4.2	4.3	4.4
MS	EI : 422(49%, MH ⁺) 420(47%) 102(100%)	EI : 436 (98%, MH ⁺) 434 (94%) 120 (75%)	EI : 436 (53%, MH ⁺) 434 (48%) 193 (100%)	EI : 434 (100%, MH ⁺) 432 (96%) 115 (16%)

Beispiel 4.6

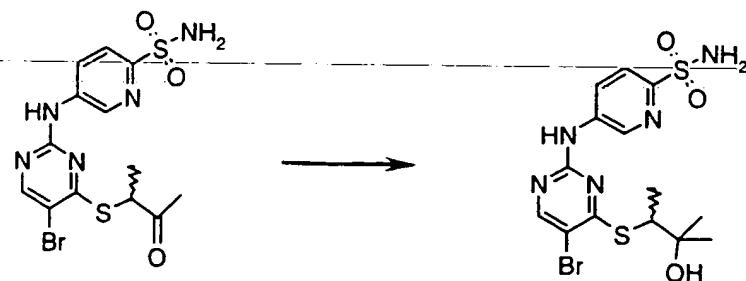
Herstellung von 5-[5-Bromo-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:

5.

- 26 mg (0,058 mmol) 5-[5-Bromo-4-(1-ethyl-2-oxo-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid gelöst in 1,5 ml THF/MeOH 1:1 werden mit 10 mg Natriumborhydrid versetzt und 3 h bei RT gerührt. Unter Kühlung werden 2-3 Tropfen Eisessig hinzugegeben und eingeengt. Aufnehmen in Acetonitril und Absaugen ergeben 17 mg (65% d.Th.) 5-[5-Bromo-4-(1-ethyl-2-hydroxy-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridine-2-sulfonsäureamid.



- 15 MS (ESI): 448 (45%, M⁺), 404 (13%), 142 (47%)

Schema 5:

5

Beispiel 5.0**Herstellung von 5-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:**

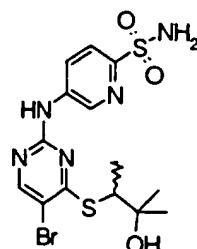
10

108 mg (0,25 mmol) 5-[5-Brom-4-(1-methyl-2-oxo-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid werden gelöst in Tetrahydrofuran p.a. bei 4° C mit 1 ml (3 mmol) Methylmagnesiumbromid (3 M in Ether) portionsweise versetzt. Nach 24 h rühren bei RT wird durch Zugabe von Ammoniumchlorid-

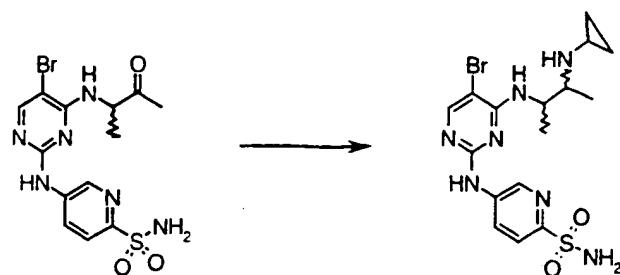
15 Lösung gequencht. Nach extrahieren mit Essigester wird der getrocknete Rückstand mit Dichlormethan/Methanol geflasht.

Ausbeute: 75 mg (67% d.Th.) 5-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1,2-dimethyl-propylsulfanyl)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid.

20



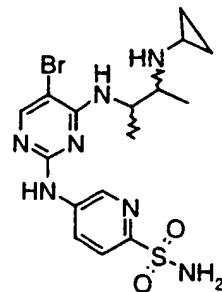
MS (EI): 450 (100%, MH⁺), 432(100%), 430 (90%)

Schema 6:**5 Beispiel 6.0****Herstellung von 5-[5-Brom-4-(2-cyclopropylamino-1-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:**

10 62,5 mg (0,15 mmol) 5-[5-Brom-4-(1-methyl-2-oxo-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid werden in 4 ml 1,2-Dichlorethan mit 50 mg Cyclopropylamin versetzt.

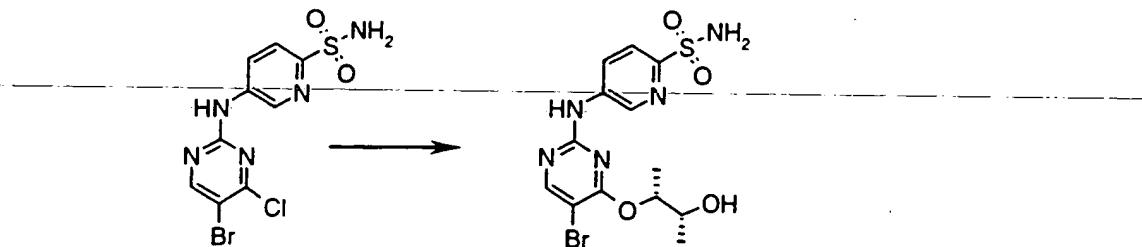
Nach 15 min werden 20 mg Natriumcyanborhydrid hinzugegeben und 24 h gerührt. Das Reaktionsgemisch wird eingeeengt und mit Dichlormethan/Methanol geflasht.

Ausbeute : 21 mg (31% d.Th) 5-[5-Brom-4-(2-cyclopropylamino-1-methyl-propylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid.



20

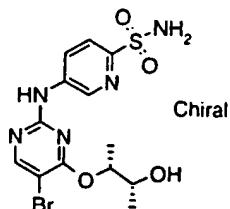
NMR (d_6 -DMSO): 9,86 (1H, s), 8,95 (1H, d), 8,36 (1H, dd), 8,13 (1H, s), 7,81 (1H, dd), 7,25 (2H, s), 6,51 (1H, d), 4,03 (1H, m), 2,90 (1H, m), 2,20 (1H, m), 1,25 (3H, d), 1,10 (3H, d), 0,1-0,5 (4H, m)

Schema 7**Beispiel 7.0**

5

Herstellung von 5-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-propoxy)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:

270 mg (1,5 mMol) (2R,3R)-(-)-2,3-butandiol werden in 3 ml Pyridin gelöst und
 10 mit 30 mg (0,69m Mol) Natriumhydrid versetzt . Man lässt 15 min. bei RT röhren
 und gibt dann 110 mg (0,3 mMol) 5-(5-Brom-4chlor-pyrimidin-2-ylamino)-pyridin-
 2-sulfonsäureamid hinzu. Nach 1h RT röhrt man noch 4h bei 50°C. Einengen
 und flashen mit Dichlormethan/MeOH 4:1 ergibt 42 mg 5-[5-Brom-4-(2-hydroxy-
 15 1-methyl-propoxy)-pyrimidin-2-ylamino]-pyridin-2-sulfonsäureamid:
 (34%d.Th.)



¹H-NMR (DMSO):10,3 (s, 1H) ,8,95 (d , 1H) , 8,5 (s , 1H) , 8,36 (dd , 1H)7,88 (d ,
 20 1H) , 7,32 (s , 2H) , 5,2 (m, 1H) , 4,92 (d , 1H) , 3,85 (m , 1H) , 1,3 (d ,3H) ,
 1,1(d , 3H)

Herstellung der für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I₁ vorzugsweise verwendeten Zwischenstufen

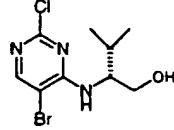
- 5 Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Herstellung der für die Synthese der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I vorzugsweise verwendeten Zwischenprodukte.

10

Beispiel a)

(R)-2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamin)-3-methyl-butan-1-ol

- 15 Eine Lösung von 9.129 g (40 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidin in 40 ml Acetonitril wird bei 0°C mit 7.0 ml (48 mmol) Triethylamin und 4.902 g (48 mmol) (R)-(-)-2-Amino-3-methylbutanol versetzt. Das Reaktionsgemisch wird durch Entfernen des Eisbades langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weiter über Nacht gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt, mit
20 Wasser gewaschen und getrocknet.
Man erhält 9.133g (31 mmol, 78% d. Theorie) des Produktes als weißen Feststoff.



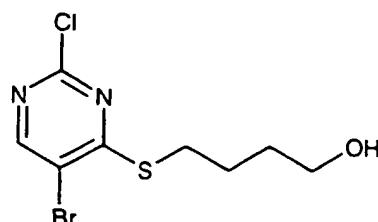
25

1H-NMR: 8.25 (s,1H), 6.78 (br,1H), 4.67 (br,1H), 3.98 (m,1H), 3.59 (m,2H), 1.98 (m,1H), 0.94 (d,3H), 0.86 (d,3H).

13C-NMR: 159.8s, 158.2s, 156.8d, 102.7s, 60.7t, 58.3d, 28.9d, 19.5q, 19.0q.

- 30 MS: 295 (EI)

Lösemittel: DMSO

Beispiel b)**4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylsulfanyl)-butan-1-ol**

Eine Lösung von 2.27 g (10.0 mmol) 5-Brom-2,4-dichlor-pyrimidine in 30 ml Acetonitril wird unter Rühren bei -20 °C mit 1.39 ml (10 mmol) Triethylamin versetzt. Anschließend wird eine Lösung von 1.06 g (10 mmol) 4-Mercapto-1-butanol in 1 ml Acetonitril zugetropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht unter Rühren auf Raumtemperatur erwärmt. Der Ansatz wird filtriert und das Filtrat zur Trockene eingeengt. Der erhaltene Rückstand wird chromatographisch (Flashmaster II, Hexan / Ethylacetat 1:1) gereinigt. Man erhält 2.89 g (9.7 mmol, 97 % der Theorie) des Produktes 4-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylsulfanyl)-butan-1-ol.

¹H-NMR: 8.65 (s, 1H), 4.45 (t, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (M, 2H).

MS: 297 (Cl)

In analoger Verfahrensweise zu Beispiel a) und b) werden folgende Zwischenprodukte hergestellt.

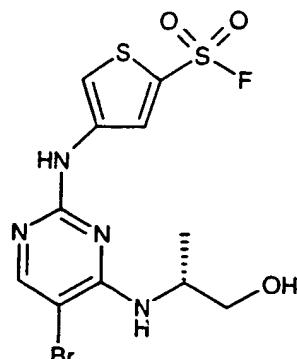
Beispiel	c	d	e	f
MS	280 (Cl)	295 (EI)	265 (EI)	279 (EI)

Beispiel	g	h	i	j
MS	279 (EI)	201 (EI)	261 (EI)	325 (Cl)

5

Beispiel	k	l	m
MS	281 (EI)	281 (EI)	279 (EI)

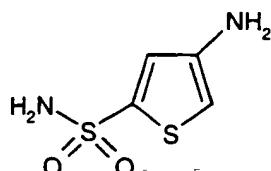
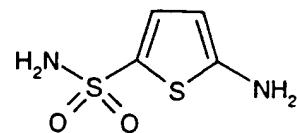
Bispiel n)

a) (*R*)-4-[5-Brom-4(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonylfluorid

5

- 324 mg (1.2 mmol) (*R*)-2-(5-Brom-2-chlor-pyrimidin-4-ylamino)-propan-1-ol werden zu einer Suspension von 330 mg eines Gemisches aus 4-Amino-thiophene-2-sulfonyl fluorid und 5-Amino-thiophene-2-sulfonylfluorid (Verhältnis: 10 : 1) in 5 ml Acetonitril, 0.5 ml Wasser und 0.5 ml einer 4 molaren Lösung von Chlorwasserstoff in 1,4-Dioxan gegeben. Das Reaktionsgemisch wird 26 h unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird der Ansatz eingeengt und der Rückstand mit Ethanol verrührt. Der gebildete Niederschlag wird abgesaugt und mit warmem Wasser verrührt. Der Feststoff wird wiederum abgesaugt und getrocknet. Man erhält 152 mg (0.37 mmol, 31% der Theorie) des Produktes 4-[5-Brom-4-(2-hydroxy-1-methyl-ethylamino)-pyrimidin-2-ylamino]-thiophene-2-sulfonylfluorid.

- 1H-NMR: 10.59 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.22 (br, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.50 (m, 2H), 1.18 (d, 3H).
- MS: 411 (ES).

B ispi 1 o)**4-Amino-thiophen-2-sulfonsäureamid (A) und 5-Amino-thiophen-2-sulfonsäureamid (B)****A****B**

- 5 Eine Lösung von 11.3 g (49.6 mmol) eines Gemisches aus 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (Verhältnis: 1.4 / 1.0) in Aceton wird unter Rühren zu einer gesättigten Lösung von Ammoniak in 170 ml Aceton bei -35°C gegeben. Nach 30 min wird der Ansatz filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung in 100 ml Ethanol gelöst. Man versetzt mit 6 g Raney-Nickel und hydriert 8 h unter Niederdruck bei Raumtemperatur. Der Ansatz wird filtriert und eingeengt. Man erhält 11.7 g eines Gemisches aus 4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid und 5-Amino-thiophen-2-sulfonsäureamid im Verhältnis von 2 : 1, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.
- 10

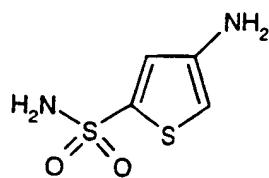
15

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO): 7.48 (s, 2H, **A**), 7.13 (s, 2H, **B**), 7.03 (m, 2H, **A+B**), 6.33 (s, 2H, **B**), 6.20 (d, 1H, **A**), 5.78 (d, 1H, **B**), 5.07 (s, 2H, **A**).

MS: 179 (ES).

Beispiel :**4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid**

5

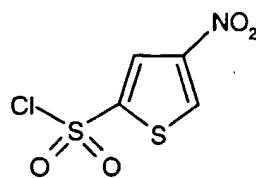


15 g eines Rohgemisches aus 4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid und 5-Amino-thiophen-2-sulfonsäureamid im Verhältnis von ca. 2 : 1 wird chromatographisch (DCM / EtOH 9 :1) über Kieselgel gereinigt. Man erhält 2.7 g
10 des Produktes 4-Amino-thiophene-2-sulfonsäureamid.

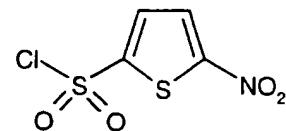
¹H-NMR (DMSO): 7.48 (s, 2H), 7.02 (d, 1H), 6.20 (d, 1H), 5.07 (s, 2H).
MS: 179 (ES).

Beispiel p)

4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonchlorid (B)



5

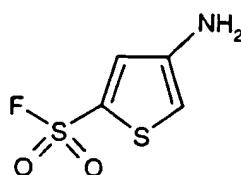
A**B**

Eine Lösung von 25 g (137 mmol) Thiophen-2-sulfonylchlorid in 20 ml Dichlormethan wird langsam unter Rühren zu 98 ml konz. Salpetersäure getropft. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden bei 40 °C gerührt und anschließend auf Eis gegeben. Man extrahiert mit Dichlormethan (2x). Die vereinten organischen Phasen werden über MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 24 g (105 mmol, entsprechend 77 % der Theorie) eines Gemisches der Produkte 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid im Verhältnis 1.4 / 1.0.

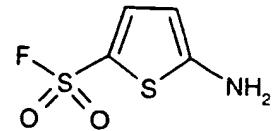
15

¹H-NMR (DMSO): 8.63 (d, 1H, **A**), 7.93 (d, 1H, **B**), 7.54 (d, 1H, **A**), 7.18 (d, 1H, **B**)

20

Beispiel q)**4-Amino-thiophen-2-sulfonylfluorid (A) und 5-Amino-thiophen-2-sulfonylfluorid (B)**

5

A**B**

- 1.57 g (7.4 mmol) eines Gemisches aus 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid im Verhältnis 1.4 / 1.0 werden in 20 ml Ethanol gelöst, mit 1.57 g Raney-Nickel versetzt und anschließend 4 h bei 40 °C unter 10 Niederdruck hydriert. Man erhöht den Wasserstoffdruck auf 10 bar und hydriert weitere 5 h bei 50 °C. Der Ansatz wird filtriert und eingeengt. Das Rohprodukt wird chromatographisch (Ethylacetat / Hexan 4:1) gereinigt. Man erhält 381 mg (2.1 mmol, 28 % der Theorie) eines Gemisches aus 4-Amino-thiophene-2-sulfonylfluorid (A) und 5-Amino-thiophen-2-sulfonylfluorid (B) im Verhältnis 3 / 1.

15

¹H-NMR (DMSO): 7.68 (d, 1H, **B**), 7.62 (s, 2H, **B**), 7.51 (d, 1H, **A**), 6.83 (d, 1H, **A**), 6.07 (d, 1H, **B**), 5.45 (s, 2H, **A**).

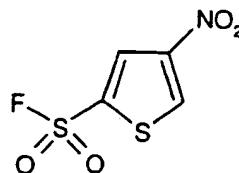
¹⁹F-NMR (DMSO): 181.3 (**A**), 180.6 (**B**).

MS: 181 (Cl)

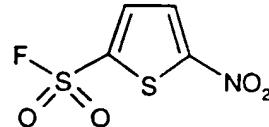
20

Beispiel r)

4-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid (B)



5

A**B**

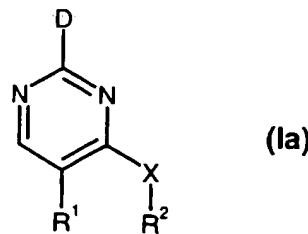
9.47 g (41.6 mmol) eines Gemisches aus 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylchlorid im Verhältnis 1.4 / 1.0 werden mit einer Lösung von 4.83 g (83.2 mmol) Kaliumfluorid in 12 ml Wasser versetzt und 90 min unter Rückfluß gerührt. Nach dem Erkalten wird der Ansatz auf Eisswasser 10 gegeben und gegen Ethylacetat extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet, filtriert und eingeengt. Man erhält 5.4 g (25.6 mmol, entsprechend 61 % der Theorie) eines Gemisches der Produkte 4-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid (A) und 5-Nitro-thiophen-2-sulfonylfluorid (B) im Verhältnis 1.4 / 1.0.

15

¹H-NMR (DMSO): 9.35 (d, 1H, A), 8.79 (d, 1H, B), 8.34 (m, 2H, A+B).

¹⁹F-NMR (DMSO): 181.3 (A), 180.6 (B).

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit auch Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



5

in der

D für Halogen, und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_f) angegebenen Bedeutungen haben und deren Verwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel 10 (I).

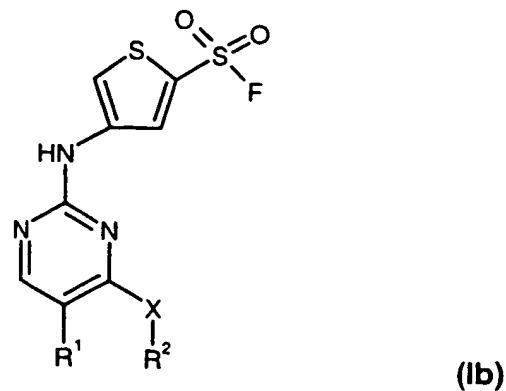
Insbesonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_f) angegebenen Bedeutungen haben.

15

Ganz besonders wertvoll sind solche Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia, in der D für Chlor, X für Schwefel oder die Gruppe -NH-, R1 für Brom oder Chlor steht und R2 die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_f) angegebene Bedeutung hat.

20

Einen weiteren Gegenstand der vorliegenden Erfindung stellen Verbindungen der allgemeinen Formel Ib



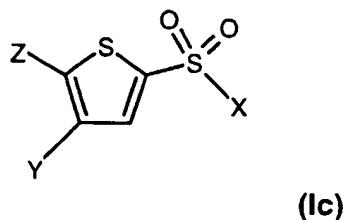
dar, in der

R¹ und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_t) angegebenen Bedeutungen haben und deren Verwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel I.

5

Insbesondere wertvoll sind solche Verbindungen der allgemeinen Formel Ib, in der R¹ für Halogen steht und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_t) angegebenen Bedeutung hat.

- 10 Ein anderer Gegenstand der Erfindung betrifft Verbindungen der allgemeinen Formel Ic



in der

X für Halogen oder NH₂ und

- 15 Y für Wasserstoff und Z für NH₂ oder NO₂ oder
Y für NH₂ oder NO₂ und Z für Wasserstoff stehen, sowie deren Verwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (I_t).

Die erfindungsgemäßen Mittel können ebenfalls zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Alopezie und Mukositis, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronischen und akuten neurodegenerativen Erkrankungen und

5 viralen Infektionen, wobei unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Alopezie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter

10 chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung, AIDS Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B oder C, und HIV Erkrankungen

15 verwendet werden.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die biologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen ohne die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken.

5 **Anwendungsbeispiel 1**

CDK2/CycE Kinase Assay

- Rekombinante CDK2- und CycE-GST-Fusionsproteine, gereinigt aus
10 Bakulovirus-infizierten Insektenzellen (Sf9), wurden bei der Fa. Proquinase, Freiburg, gekauft. Histon IIIS, das als Kinase-Substrat verwendet wurde, wurde bei der Fa. Sigma gekauft.
CDK2/CycE (50 ng/Messpunkt) wurde für 15 min bei 22°C in Anwesenheit
verschiedener Konzentrationen an Testsubstanzen (0 µM, sowie innerhalb des
15 Bereiches 0,01 - 100 µM) in Assaypuffer [50 mM Tris/HCl pH8,0, 10 mM MgCl₂,
0,1 mM Na ortho-Vanadat, 1,0 mM Dithiothreitol, 0,5 µM Adenosintrisphosphat
(ATP), 10 µg/Messpunkt Histon IIIS, 0,2 µCi/Messpunkt ³³P-gamma ATP, 0,05%
NP40, 12,5% Dimethylsulfoxid] inkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von
EDTA-Lösung (250 mM, pH8,0, 14 µl/Messpunkt) gestoppt.
20 Von jedem Reaktionsansatz wurden 10 µl auf P30 Filterstreifen (Fa. Wallac)
aufgetragen, und nicht-eingebautes ³³P-ATP wurde durch dreimaliges Waschen
der Filterstreifen für je 10 min in 0,5%iger Phosphorsäure entfernt. Nach dem
Trocknen der Filterstreifen für 1 Stunde bei 70°C wurden die Filterstreifen mit
Szintillator-Streifen (MultiLex™ A, Fa. Wallac) bedeckt und für 1 Stunde bei
25 90°C eingebrannt. Die Menge an eingebautem ³³P (Substratphosphorylierung)
wurde durch Szintillationsmessung in einem gamma-Strahlungsmeßgerät
(Wallac) bestimmt.

Anwendungsbeispiel 2**Proliferationsassay**

- 5 Kultivierte humane Tumorzellen (wie angegeben) wurden in einer Dichte von 5000 Zellen/Messpunkt in einer 96-Loch Multititerplatte in 200 µl des entsprechenden Wachstumsmediums ausplattiert. Nach 24 Stunden wurden die Zellen einer Platte (Nullpunkt-Platte) mit Kristallviolett gefärbt (s.u.), während das Medium der anderen Platten durch frisches Kulturmedium (200 µl), dem die
- 10 Testsubstanzen in verschiedenen Konzentrationen (0 µM, sowie im Bereich 0,01 - 30 µM; die finale Konzentration des Lösungsmittels Dimethylsulfoxid betrug 0,5%) zugesetzt waren, ersetzt. Die Zellen wurden für 4 Tage in Anwesenheit der Testsubstanzen inkubiert. Die Zellproliferation wurde durch Färbung der Zellen mit Kristallviolett bestimmt: Die Zellen wurden durch Zugabe von 20
- 15 µl/Meßpunkt einer 11%igen Glutaraldehyd-Lösung 15 min bei Raumtemperatur fixiert. Nach dreimaligem Waschen der fixierten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Die Zellen wurden durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 0,1%igen Kristallviolett-Lösung (pH durch Zugabe von Essigsäure auf pH3 eingestellt) gefärbt. Nach dreimaligem Waschen der
- 20 gefärbten Zellen mit Wasser wurden die Platten bei Raumtemperatur getrocknet. Der Farbstoff wurde durch Zugabe von 100 µl/Meßpunkt einer 10%igen Essigsäure-Lösung gelöst. Die Extinktion wurde photometrisch bei einer Wellenlänge von 595 nm bestimmt. Die prozentuale Änderung des Zellwachstums wurde durch Normalisierung der Messwerte auf die
- 25 Extinktionswerte der Nullpunktplatte (=0%) und die Extinktion der unbehandelten (0 µM) Zellen (=100%) berechnet.

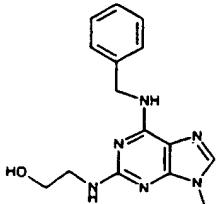
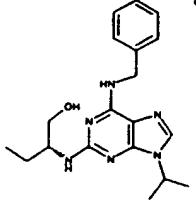
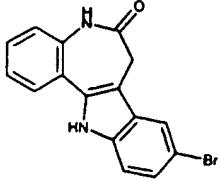
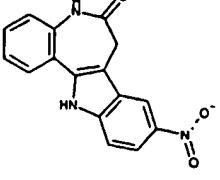
Die Ergebnisse aus Anwendungsbeispiele 1 und 2 sind in der folgenden Tabelle angegeben.

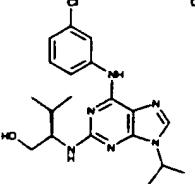
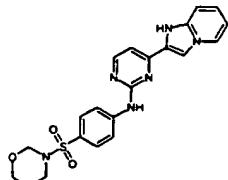
Beispiel Nummer	Inhibition IC ₅₀ [nM]	Proliferation IC ₅₀ [μM]
	CDK2/CycE	MCF7
1.7	6	-
1.8	87	3
1.9	50	-
1.11	40	1,2
1.12	22	0,24
1.13	8	<0,1
1.14	17	0,87
1.15	13	2
1.16	36	2
1.17	7	0,5
1.19	12	-
1.20	13	1,9
1.21	30	5,3
3.3	36	0,62
3.4	58	0,84
3.5	<10	0,88
3.6	<10	0,1
3.12	20	0,79
3.13	16	0,3
4.1	<10	0,61
4.2	<10	0,26
4.3	34	0,23
4.6	74	0,63
6.0	25	2,3

Überlegenheitsnachweis der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen

- 5 Zum Nachweis der Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen gegenüber den bekannten Verbindungen wurden die erfindungsgemäßen Verbindungen mit bekannten Referenzverbindungen und strukturähnlichen bekannten Verbindungen im Enzymtest verglichen. Das Ergebnis ist in der folgenden Tabelle aufgeführt.

10

Beispiel-Nr.	CDK2/CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μ M]
 Olomoucine	7000	30
 Roscovitine	1500	8
 Kenpaullone	1800	6
 Alsterpaullone	90	1.2

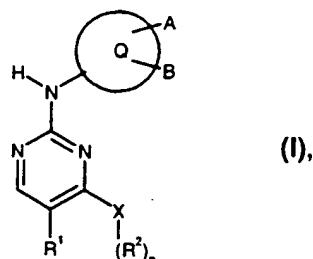
Beispiel-Nr.	CDK2/CycE IC ₅₀ [nM]	MCF-7 IC ₅₀ [μ M]
 <p>Purvalanol A</p>	10	2
<p>Beispiel 11 aus WO01/14375 (Seite 38)</p> 	190	

5

Aus der Tabelle ist zu erkennen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen sowohl im Enzym-Test, als auch im Zell-Test deutlich höhere Aktivitäten am Enzym und in MCF-7-Zellen als die aus dem Stand der Technik bekannten Verbindungen aufweisen. Damit sind die erfindungsgemäßen Verbindungen den 10 bekannten Verbindungen weit überlegen.

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I



5

in der

Q

für die Gruppe



D, E, G,

10 L, M und T

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

R¹für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe -COR⁵, -OCF₃, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,

15

R²für Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-, -NHC₁-C₆-Alkyl, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-

20

25

Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkyloAc, Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,

10 X für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

15 oder

X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

20 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen,

25 oder

30 A und B gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O

Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und
der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino,
Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl,
C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-
Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-
Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkyIOAc,
Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann,
wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder
mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen,
Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der
Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,
jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff,
Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy oder für gegebenenfalls ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, der
Gruppe R⁶ oder -N(C₁-C₆-Alkyl) R⁶ substituiertes C₁-
C₆-Alkyl stehen,

oder

R³ und R⁴

gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der
gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen
sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O
Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
steht,

R⁵

für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio
oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

	R^6	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring
5		steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat,
	R^7	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, Benzyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, gegebenenfalls ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkyl, Halo-C ₁ -C ₆ -Alkoxy substituiert sein kann, und
10		
15		n für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen, und
20		
	n	für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen, und
25		bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1, in der

Q für die Gruppe



	D, E, G,	jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff,
	L, M und T	Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,
5		
	R ¹	für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe -COR ⁵ , -OCF ₃ , -S-CF ₃ oder -SO ₂ CF ₃ steht,
10	R ²	für Wasserstoff, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -C ₆ -Alkanoyl, -CONR ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, Phenyl oder mit der Gruppe R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht, der Ring des C ₃ -C ₇ -Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF ₃ oder -OCF ₃ substituiert sein kann,
15		
20		
25		
30		

X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
oder	
X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ , -SO ₂ R ⁷ , -NHSO ₂ R ⁷ , -CH(OH)R ⁷ , -CR ⁷ (OH)-R ⁷ , C ₁ -C ₆ -AlkylP(O)OR ³ OR ⁴ oder -COR ⁷ stehen,
R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl)R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
R ⁵	für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
R ⁶	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat,
R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, Benzyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² angegebene Bedeutung hat, oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR ³ R ⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder

verschieden mit Halogen, Hydroxy,
C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₇-

5 Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht und

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

15 3. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 1 oder 2, in
der



D, E, G.

20 L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss.

25 R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl,
Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe

R^2 für Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich

oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkyIOAc, Phenyl oder mit der Gruppe R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, und das Phenyl, Aryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann,

für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷,

-CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen,

R³ und R⁴

5

jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, der Gruppe R⁶ oder -N(C₁-C₆-Alkyl)R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen, für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

R⁵

10

für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -SO₂NR³R⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² angegebene Bedeutung hat,

R⁷

20

für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² angegebene Bedeutung hat, oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein- oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy,

25

Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkynyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, steht und

30

für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,

n

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

4. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 3, in der

5 Q für die Gruppe



D, E, G,

L, M und T

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

10 R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl, Nitro, Cyano, Heteraryl oder für die Gruppe -COR⁵, -OCF₃, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,

15 R² für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, C₃-C₇-Cycloalkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl, -COR⁵, Phenyl oder mit der Gruppe R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat und Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert ist,

20 25 X für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome

enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Hydroxy oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ , -SO ₂ R ⁷ stehen,
5		
	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
10		
	R ⁵	für Hydroxy, Benzoxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkylthio oder C ₁ -C ₆ -Alkoxy steht,
15	R ⁶	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,
20		
	R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₂ -C ₆ -Alkinyl, Benzyl, C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, und
25	n	für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.
30		

5. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, in der
- Q für die Gruppe



5	D, E, G, L, M und T	jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,
10	R ¹	für Halogen steht,
	R ²	für Wasserstoff, C ₂ -C ₁₀ -Alkynyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, COR ⁵ , C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl oder Phenyl substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl,
15		Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat und Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sein kann,
20	X	für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht
	oder	
25	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

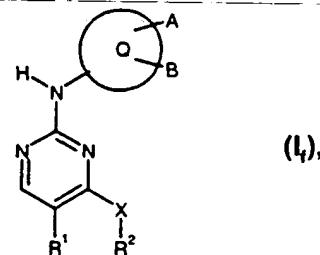
	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ oder -SO ₂ R ⁷ stehen,
5	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder Hydroxy oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , der Gruppe R ⁶ oder -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl)R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen, für C ₁ -C ₆ -Alkyl steht,
10	R ⁵	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy oder -SO ₂ NR ³ R ⁴ substituierten Benzylthio, Phenoxy- oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring die unter R ² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat,
15	R ⁶	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, und
20	n	für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Halogen,
		bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

6. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 5, in der

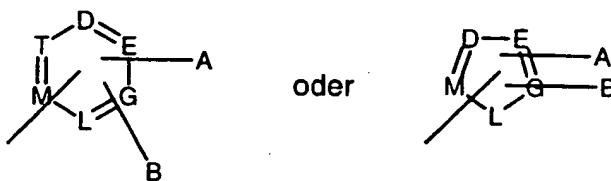
25	Q	für Pyridin, Thiophen, 1,3,4-Thiadiazol, 1,2,4-Triazol steht,
	R ¹	für Brom oder Chlor steht,
	R ²	für Wasserstoff, C ₂ -C ₁₀ -Alkinyl oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, COR ⁵ , C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-, -N(C ₁ -C ₆ -Alkyl) ₂ , -NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl oder Phenyl substituiertes C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, Phenyl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, wobei der C ₃ -C ₇ -
30		

Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, steht und Phenyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl gegebenenfalls mit Hydroxy substituiert sind,

- 5 X für Chlor, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder für -N(C₁-C₃-Alkyl)- steht
oder
- 10 X und R² gemeinsam einen Piperidin- oder Pyrrolidinring bilden, der gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
- 15 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Chlor oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷ oder -SO₂R⁷ stehen,
- 20 R³ und R⁴ jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff oder für gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, der Gruppe R⁶ oder -N(C₁-C₆-Alkyl)- R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,
- 25 R⁵ für C₁-C₆-Alkyl steht,
R⁶ für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy oder -SO₂NR³R⁴ substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl, wobei der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring die unter R² der Ansprüche 1 bis 3 angegebene Bedeutung hat, Benzylthio, Furan-, Imidazol-, Morpholin-, Oxolan-, Phenyl-, Phenoxy-, Piperidin-, Pyridin-, Pyrazin-, Pyrrolidin-, oder γ-Butyrolactamring steht,
- 30 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, und
n für 0 oder 1 steht, falls n = 0, dann steht X für Chlor, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

7. Verbindungen der allgemeinen Formel I_f

5 in der
Q für die Gruppe



- | | |
|------------------------|---|
| D, E, G,
L, M und T | jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff,
Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei
mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein
muss, |
| R ¹ | für Wasserstoff, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkinyl,
Nitro, Cyano, Heteraryl oder für die Gruppe
-COR ⁵ , -OCF ₃ , -S-CF ₃ oder -SO ₂ CF ₃ steht, |
| R ² | für Wasserstoff, C ₁ -C ₁₀ -Alkyl, C ₂ -C ₁₀ -Alkenyl, C ₂ -C ₁₀ -
Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl steht
oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden
mit Hydroxy, Halogen, C ₁ -C ₆ -Alkoxy, C ₁ -C ₆ -Alkylthio,
Amino, Cyano, C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₂ -C ₆ -Alkenyl, C ₁ -C ₆ -
Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -C ₆ -Alkoxy-C ₁ -
C ₆ -Alkyl, -NHC ₁ -C ₆ -Alkyl, NHC ₃ -C ₇ -Cycloalkyl, -N(C ₁ -
C ₆ -Alkyl) ₂ , -SO(C ₁ -C ₆ -Alkyl), -SO ₂ (C ₁ -C ₆ -Alkyl), C ₁ -
C ₆ -Alkanoyl, -CONR ³ R ⁴ , -COR ⁵ , C ₁ -C ₆ -AlkylOAc, |

5

Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶ substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl, Heteraryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

10

15 X für Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- oder N(C₁-C₃-Alkyl)- steht

oder

20 X und R² gemeinsam einen C₃-C₁₀-Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,

25 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen,

oder

30 A und B gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche

Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkyIOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann, wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl oder für gegebenenfalls mit der Gruppe R⁶ substituiertes C₁-C₆-Alkyl stehen,

oder

R³ und R⁴ gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können, steht,

R⁵ für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

R⁶ für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C₁-C₆-Alkyl oder Hydroxy substituierten C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,

R⁷

für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, mit der oben angegebenen Bedeutung oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴ oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann, substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy, Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

10

15

20

8. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 7, in der Q für die Gruppe



oder

D, E, G,

L, M und T

jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muss,

25

R¹

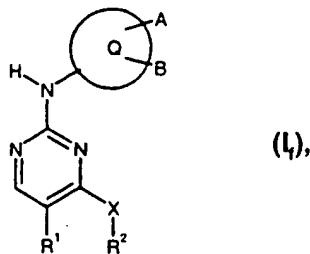
für Halogen steht,

R²für Wasserstoff, C₂-C₁₀-Alkinyl, C₃-C₇-Cycloalkyl oder für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit

Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, COR⁵, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -NHC₃-C₇-Cycloalkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht

5	X	Halogen, Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe – NH- oder für -N(C ₁ -C ₃ -Alkyl)- steht oder
	X und R ²	gemeinsam einen C ₃ -C ₁₀ -Cycloalkyl-Ring bilden, der gegebenenfalls ein oder mehrere Heteroatome enthalten kann und gegebenenfalls ein- oder mehrfach mit Hydroxy, C ₁ -C ₆ -Alkyl, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Halogen substituiert sein kann,
10	A und B	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe -SR ⁷ , -S(O)R ⁷ oder -SO ₂ R ⁷ stehen,
15	R ³ und R ⁴	jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Hydroxy-C ₁ -C ₆ -Alkyl, oder für gegebenenfalls mit der Gruppe R ⁶ substituiertes C ₁ -C ₆ -Alkyl stehen,
20	R ⁵	C ₁ -C ₆ -Alkyl steht,
	R ⁶	für einen gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit C ₁ -C ₆ -Alkyl oder Hydroxy substituierten C ₃ -C ₇ -Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,
25	R ⁷	für C ₁ -C ₆ -Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR ³ R ⁴ steht, bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

9. Verbindungen der allgemeinen Formel I,



in der

5 Q für die Gruppe



D, E, G,

L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff,
Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei
mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein
muss,

- 10 R¹ für Wasserstoff, Halogen, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkinyl,
Nitro, Cyano, Heteroaryl oder für die Gruppe
-COR⁵, -OCF₃, -S-CF₃ oder -SO₂CF₃ steht,
- 15 R² für C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl, Aryl,
Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht oder für ein-
oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy,
Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino,
Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-
C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -
NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -
SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵
, C₁-C₆-AlkyIOAc, Phenyl oder mit der Gruppe -R⁶
substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-
Alkinyl, Aryl, Heteroaryl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht
- 20
- 25

5

10

15

20

25

30

und das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, und der Ring des C₃-C₇-Cycloalkyls gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,

X für Sauerstoff, Schwefel oder für die Gruppe -NH- steht,

A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷, -SO₂R⁷, -NHSO₂R⁷, -CH(OH)R⁷, -CR⁷(OH)-R⁷, C₁-C₆-AlkylP(O)OR³OR⁴ oder -COR⁷ stehen, oder

A und B gemeinsam einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring bilden der gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff, Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche Doppelbindungen im Ring enthalten sein können und der C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy, Halogen, C₁-C₆-Alkoxy, C₁-C₆-Alkylthio, Amino, Cyano, C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₁-C₆-Alkoxy-C₁-C₆-Alkyl, -NHC₁-C₆-Alkyl, -N(C₁-C₆-Alkyl)₂, -SO(C₁-C₆-Alkyl), -SO₂(C₁-C₆-Alkyl), C₁-C₆-Alkanoyl, -CONR³R⁴, -COR⁵, C₁-C₆-AlkylOAc, Phenyl, oder mit der Gruppe R⁶ substituiert sein kann,

5 \mathbb{R}^3 und \mathbb{R}^4

wobei das Phenyl selbst gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkoxy, oder mit der Gruppe -CF₃ oder -OCF₃ substituiert sein kann, jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Hydroxy-C₁-C₆-Alkyl, C₁-C₆-Alkyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ stehen,

oder

R³ und R⁴

10 gegebenenfalls durch ein- oder mehrere Stickstoff,
Sauerstoff und/ oder Schwefel-Atome unterbrochen
sein kann und/ oder durch ein oder mehrere =C=O
Gruppen im Ring unterbrochen sein kann und/ oder
gegebenenfalls ein oder mehrere mögliche
15 Doppelbindungen im Ring enthalten sein können,
steht.

R^5 für Hydroxy, Benzoxy, C₁-C₆-Alkylthio oder C₁-C₆-Alkoxy steht,

R⁶ für einen C₃-C₇-Cycloalkyl-Ring steht, wobei der Ring die oben angegebene Bedeutung hat,

R^7 für C₁-C₆-Alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkinyl, Benzyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, mit der oben angegebenen Bedeutung oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, oder für

25 Hydroxy, C₁-C₆-Alkoxy, Halogen, Phenyl, -NR³R⁴
oder Phenyl, welches selbst, ein-oder mehrfach
gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy,

30 C₁₀-Alkyl, C₂-C₁₀-Alkenyl, C₂-C₁₀-Alkinyl oder C₃-C₇-Cycloalkyl steht, oder für Phenyl steht, welches selbst ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Halogen, Hydroxy, C₁-C₆-Alkyl oder C₁-C₆-Alkoxy,

Halo-C₁-C₆-Alkyl, Halo-C₁-C₆-Alkoxy substituiert sein kann,

bedeuten, sowie deren Isomeren, Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

5

10. Verbindungen der allgemeinen Formel I, gemäß Anspruch 9, in der Q für die Gruppe



D, E, G,

10 L, M und T jeweils unabhängig voneinander für Kohlenstoff, Sauerstoff, Stickstoff oder Schwefel stehen, wobei mindestens ein Heteroatom im Ring enthalten sein muß,

R¹ für Halogen steht,

15 R² für ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden mit Hydroxy oder C₁-C₆-Alkyl substituiertes C₁-C₁₀-Alkyl steht,

X für die Gruppe -NH- steht,

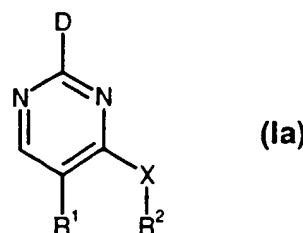
20 A und B jeweils unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen oder für die Gruppe -SR⁷, -S(O)R⁷ oder -SO₂R⁷ stehen,

R³ und R⁴ für Wasserstoff stehen,

25 R⁷ für C₁-C₆-Alkyl, Benzyl oder für die Gruppe -NR³R⁴ steht, bedeuten, sowie deren Isomeren,

Diastereomeren, Enantiomeren und Salze.

11. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia

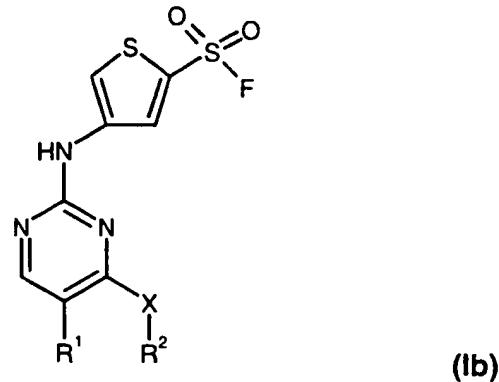


5 in der D für Halogen steht, und X, R¹, und R² die in der allgemeinen
 Formel (I) angegebenen Bedeutungen haben, als Zwischenprodukte zur
 Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (I_f).

12. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch
 10 11, in der D für Chlor steht und X, R¹ und R² die in der allgemeinen
 Formel (I) oder (I_f) angegebenen Bedeutungen haben.

13. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ia gemäß Anspruch
 11 oder 12, in der D für Chlor, X für Schwefel oder die Gruppe -NH-, R¹
 15 für Brom oder Chlor steht und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder
 (I_f) angegebene Bedeutung hat.

14. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ib

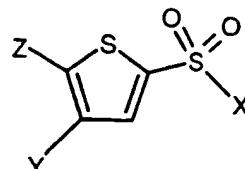


20 in der
 R¹ und R² die in der allgemeinen Formel (I) angegebenen Bedeutungen
 haben, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der
 allgemeinen Formel (I) oder (I_f).

15. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ib, gemäß Anspruch 14, in der R¹ für Halogen steht und R² die in der allgemeinen Formel (I) oder (I_f) angegebenen Bedeutung hat.

5

16. Verwendung der Verbindung der allgemeinen Formel Ic



(Ic)

in der

X für Halogen oder NH₂ und

10 Y für Wasserstoff und Z für NH₂ oder NO₂ oder
 Y für NH₂ oder NO₂ und Z für Wasserstoff stehen, als Zwischenprodukte zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel (I) oder (I_f).

17. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, Chemotherapeutika-induzierter Aloperie und Mukositis, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiösen Erkrankungen, nephrologischen Erkrankungen, chronisch und akut neurodegenerativen Erkrankungen und viralen Infektionen.

18. Verwendung gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass unter Krebs solide Tumoren und Leukämie, unter Autoimmunerkrankungen Psoriasis, Aloperie und Multiple Sklerose, unter kardiovaskulären Erkrankungen Stenosen, Arteriosklerosen und Restenosen, unter infektiösen Erkrankungen durch unizelluläre Parasiten hervorgerufene Erkrankungen, unter nephrologischen Erkrankungen Glomerulonephritis, unter chronisch neurodegenerativen Erkrankungen Huntington's Erkrankung, amyotrophe Lateralsklerose, Parkinsonsche Erkrankung,

AIDS, Dementia und Alzheimer'sche Erkrankung, unter akut neurodegenerativen Erkrankungen Ischämien des Gehirns und Neurotraumata, und unter viralen Infektionen Cytomegalus-Infektionen, Herpes, Hepatitis B und C und HIV Erkrankungen zu verstehen sind.

5

19. Arzneimittel, die mindestens eine Verbindung gemäß mindestens eines Anspruches 1 bis 10 enthalten.
- 10 20. Arzneimittel gemäß Anspruch 19, zur Behandlung von Krebs, Autoimmunerkrankungen, kardiovaskulären Erkrankungen, infektiöse Erkrankungen, nephrologische Erkrankungen, neurodegenerative Erkrankungen und virale Infektionen.
- 15 21. Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, mit geeigneten Formulierungs- und Trägerstoffen.
- 20 22. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, als Inhibitoren der Zyklin-abhängigen Kinasen.
- 25 23. Verwendung gemäß Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, dass die Kinase CDK1, CDK2, CDK3, CDK4, CDK5, CDK6, CDK7, CDK8 oder CDK9 ist.
- 30 24. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10 als Inhibitoren der Glycogen-Synthase-Kinase (GSK-3 β).
- 25 25. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I oder I_f, gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 10, in Form eines pharmazeutischen Präparates für die enterale, parenterale und orale Applikation.

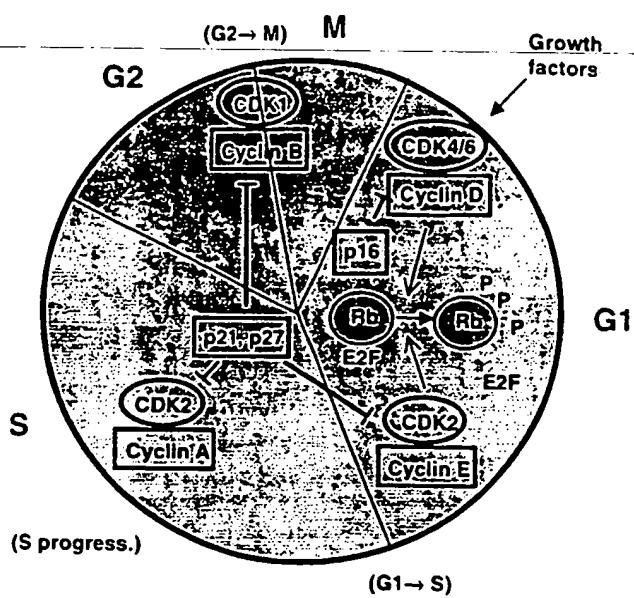


Fig. 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 03/01995

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 IPC 7 C07D403/12 C07D409/14 C07D417/12 A61K31/506 A61P35/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHEDMinimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 39101 A (BREAUT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6 July 2000 (2000-07-06) cited in the application page 2, line 1 - line 3	1-9, 17-25
Y	Seite 2, Formel (I) examples 222,223 claims 12-14 ---	1-9, 17-25
Y	WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17 January 2002 (2002-01-17) cited in the application page 1, line 27 -page 2, line 3 Seite 2, Formel (I) claims 8-12 ---	1-9, 17-25
	-/-	

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

V document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

20 June 2003

30/06/2003

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoepfner, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/EP 03/01995

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
Y	WO 01 64654 A (BREAULT GLORIA ANNE ;PEASE ELIZABETH JANET (GB); ASTRAZENECA UK LT.) 7 September 2001 (2001-09-07) page 1, line 28 -page 2, line 5 Seite 2, Formel (I) examples claims 12-16 -----	1-9, 17-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/01995

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 0039101	A	06-07-2000	AU BR CA CN EP WO JP NO	1874300 A 9916590 A 2352896 A1 1335838 T 1140860 A1 0039101 A1 2002533446 T 20013038 A		31-07-2000 23-10-2001 06-07-2000 13-02-2002 10-10-2001 06-07-2000 08-10-2002 22-08-2001
WO 0204429	A	17-01-2002	AU CZ EP WO NO	6931701 A 20030076 A3 1303496 A1 0204429 A1 20030146 A		21-01-2002 16-04-2003 23-04-2003 17-01-2002 10-01-2003
WO 0164654	A	07-09-2001	AU BR CA CN EP WO NO	3395301 A 0108841 A 2399196 A1 1406231 T 1272477 A1 0164654 A1 20024154 A		12-09-2001 06-05-2003 07-09-2001 26-03-2003 08-01-2003 07-09-2001 28-10-2002

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
 IPK 7 C07D403/12 C07D409/14 C07D417/12 A61K31/506 A61P35/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klässifikationssymbole)
 IPK 7 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

CHEM ABS Data, EPO-Internal, PAJ, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 00 39101 A (BREAUT GLORIA ANNE ;PEASE JANET ELIZABETH (GB); ASTRAZENECA UK LT) 6. Juli 2000 (2000-07-06) in der Anmeldung erwähnt Seite 2, Zeile 1 - Zeile 3	1-9, 17-25
Y	Seite 2, Formel (I) Beispiele 222,223 Ansprüche 12-14 ---	1-9, 17-25
Y	WO 02 04429 A (THOMAS ANDREW PETER ;ASTRAZENECA UK LTD (GB); HEATON DAVID WILLIAM) 17. Januar 2002 (2002-01-17) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 27 -Seite 2, Zeile 3 Seite 2, Formel (I) Ansprüche 8-12 ---	1-9, 17-25

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist
- *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
20. Juni 2003	30/06/2003

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Hoepfner, W
--	--

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 01 64654 A (BREAULT GLORIA ANNE ; PEASE ELIZABETH JANET (GB); ASTRAZENECA UK LT) 7. September 2001 (2001-09-07) Seite 1, Zeile 28 -Seite 2, Zeile 5 Seite 2, Formel (I) Beispiele Ansprüche 12-16 -----	1-9, 17-25

INTERNATIONALLER RECHERCHENBERICHT

PCT/EP 03/01995

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 0039101	A 06-07-2000	AU	1874300 A	31-07-2000
		BR	9916590 A	23-10-2001
		CA	2352896 A1	06-07-2000
		CN	1335838 T	13-02-2002
		EP	1140860 A1	10-10-2001
		WO	0039101 A1	06-07-2000
		JP	2002533446 T	08-10-2002
		NO	20013038 A	22-08-2001
WO 0204429	A 17-01-2002	AU	6931701 A	21-01-2002
		CZ	20030076 A3	16-04-2003
		EP	1303496 A1	23-04-2003
		WO	0204429 A1	17-01-2002
		NO	20030146 A	10-01-2003
WO 0164654	A 07-09-2001	AU	3395301 A	12-09-2001
		BR	0108841 A	06-05-2003
		CA	2399196 A1	07-09-2001
		CN	1406231 T	26-03-2003
		EP	1272477 A1	08-01-2003
		WO	0164654 A1	07-09-2001
		NO	20024154 A	28-10-2002